



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Luka Balen

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

FEROCEN I NJEGOVI SPOJEVI

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Zagreb, 2019.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

5. srpnja 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	1
§ 1. UVOD	1
§ 2. FEROCEN	1
2.1. Povijest otkrića i razvoja ferocena	1
2.2. Svojstva ferocena	2
2.2.1. Organometalna veza kod metalocena	2
2.2.2. Metode priprave ferocena	8
§ 3. SPOJEVI FEROCENA I NJIHOVA SVOJSTVA.....	10
3.1. Organski derivati ferocena	10
3.1.1. Derivati ferocena kao katalizatori u reakcijama	10
3.1.2. Derivati ferocena u oksidacijsko-redukcijskim reakcijama	12
3.1.3. Heteroatomni derivati ferocena, metalozvijezde i metalodendrimeri	14
3.1.4. Polimerni derivati ferocena.....	16
3.1.5. Ferocenske zvijezde, ciklički oligoferoceni i interakcije nanočestica i dendrimera	20
3.2. Biorganometalni derivati ferocena	25
3.2.1. Antitumorski i antimalarijski derivati ferocena.....	25
3.2.2. Ferocen kao biosenzor	27
3.2.3. Ferocenski peptidi i peptidomimetici	29
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	XXXII

§ Sažetak

Ferocen je organometalni spoj iz skupine metalocena. Zanimljiv je zbog svoje specifične strukture i svojstava te široke primjene u sintezi raznih derivata. Koristi se kao katalizator te nalazi primjenu kao dio većih organometalnih spojeva i polimera čime ih upotpunjuje dodatnim korisnim svojstvima. Njegovi derivati pokazuju elektrokatalitička i enantioselektivna svojstva. U ovom radu ukratko su objašnjena svojstva ferocenskog sustava te primjena sustava ferocen/ferocenijev kation kao referentnog spoja u oksidacijsko-redukcijskim reakcijama. Također je dan kratki osvrt na najznačajnije ferocenske organometalne i bioorganometalne derivata i opisana njihova primjena u analitici i medicini.

§ 1. UVOD

Svrha ovog rada je opisati ferocen i njegove derivate te opisati njihovu široku primjenu u kemiji. Povijest otkrića ferocena je zanimljiva zbog tri zasebna otkrića istog spoja različitim metodama sinteze. Tako otkriveni ferocen je zbog svojih svojstava poput relativno velike stabilnosti, jednostavne sinteze te mogućnosti dobivanja različitih derivata metodama supstitucije potaknuo veliki interes za područje organometalne kemije koja u tom trenutku nije bila osobito zanimljiva mnogim znanstvenicima.

Daljnjom analizom ovog svjetlonarančastog praha određena je njegova specifična struktura koja je prozvana „sendvič“ strukturom zbog pozicije ciklopentadienilnih prstena u odnosu na metalno središte. Razvojem organometalne kemije otkriveno je da ferocen pripada većoj skupini organometalnih spojeva koji se nazivaju metaloceni koji imaju zanimljiva svojstva vezanja liganda na metalni centar te su ta svojstva opisana u više detalja u daljnjim dijelovima rada. Osim svoje velike stabilnosti i lagane supstitucije, ferocen pokazuje i druga zanimljiva svojstva koja mu daju široku primjenu. O njegovoj slobodnoj rotaciji liganada oko metalnog središta pri normalnim uvjetima, njegovim katalitičkim svojstvima, postojanju raznih konjugata te o njegovim oksidacijsko-redukcijskim svojstvima napisani su mnogobrojni znanstveni i revijalni radovi. Budući da pokazuje zanimljiva oksidacijsko-redukcijska svojstva, ferocen i njegovi derivati našli su primjenu u velikom broju područja s naglaskom na analitičku kemiju i medicinu. Derivati ferocena omogućili su jednostavnu analizu DNA bakterija te također omogućili jednostavno i brzo određivanje razine glukoze u krvi. U analitičkoj kemiji derivati ferocena našli su zanimljivu uporabu kao referentni spojevi koji ne ovise o otapalu u kojem se nalaze te kao snažno redukcijsko sredstvo. Dendrimeri koji sadrže ferocen su sa svojim interakcijama s nanočesticama omogućili određivanje oksoaniona u otopinama te određivanje prijelaznih metala bakra, paladija i zlata.

Takav široki raspon primjene ferocena zbog njegovih raznolikih makroskopskih svojstava je potaknuo interes i posljedično procvat organometalne i bioorganometalne kemije i time pridonio razvoju znanosti 20. i 21. stoljeća.

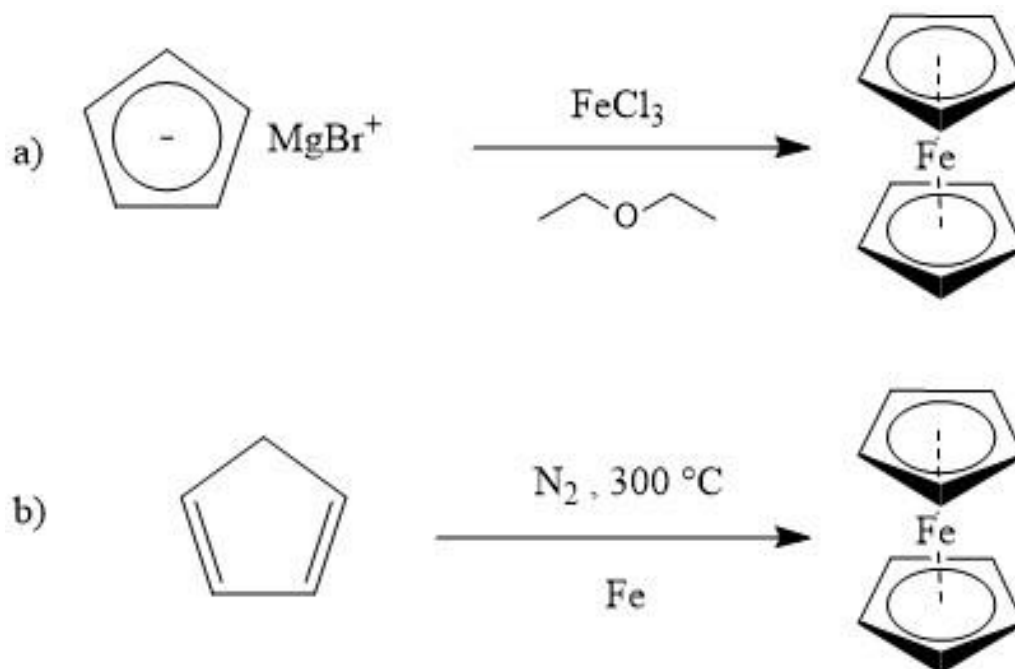
§ 2. FEROCEN

2.1. Povijest otkrića i razvoja ferocena

Ferocen, čije je sustavno ime bis(η^5 -ciklopentadienil)željezo(II) je otkriven 1951. godine kada su Peter L. Pauson i Thomas J. Kealy pokušavali pripremiti fulvalen pomoću oksidativne dimerizacije ciklopentadiena. Reakcijom ciklopentadienilmagnezijeva bromida sa željezovim(III) kloridom kao oksidacijskim sredstvom u dietil-eteru nisu uspjeli pripremiti očekivani fulvalen, nego su dobili stabilni svjetlonarančasti prah (Slika 1a).

Iako se ta godina uzima kao godina otkrića ferocena, spoj je pripremljen godinu dana ranije, 1950. godine., kada su S. Miller, J. Tebboth i J. Tremaine prilikom sinteze amina u prilagođenom Haber-Boschovom procesu pomoću elementarnog dušika i ugljikovodika. Reakcijom ciklopentadiena i dušika pri 300 °C i atmosferskom tlaku uz prisutnost željeza nisu dobili željeni produkt nego su dobili ferocen. S obzirom na to da nisu dobili željeni produkt, pripremljeni novi spoj nisu dalje proučavali (Slika 1b).

Također je zabilježena još jedna sinteza krajem 1940-tih od strane nepoznatog znanstvenika koji je propuštao vrući ciklopentadien kroz željeznu cijev prilikom čega se stvorila žuta nakupina na unutrašnjoj strani cijevi koja ju je začepљivala. Nakon provedenih analiza za sva tri uzorka, neovisno o godini priprave, utvrđeno je da se radi o istom spoju koji je nazvan ferocen te je zbog svojih svojstva i iznimne stabilnosti otvorio novo poglavlje razvoja u području organometalne kemije. Ferocen i slični spojevi su opisani „sendvič-strukturom“ jer je metalni kation smješten između dva arena. Polusendvič struktura za razliku od „sendvič-strukture“ nema dva arena sa svake strane metalnog kationa, nego je na jednoj strani aren, a na drugoj strani neciklički ligandi.^{1,2}



Slika 1. a) Reakcija sinteze ferocena 1951. godine (Peter L. Pauson i Thomas J. Kealy) prilikom pokušaja sinteze fulvalena. b) Reakcija sinteze ferocena 1950. godine (S. Miller, J. Tebboth i J. Tremaine) prilikom pokušaja sinteze amina u modificiranom Haber-Boschovom postupku.

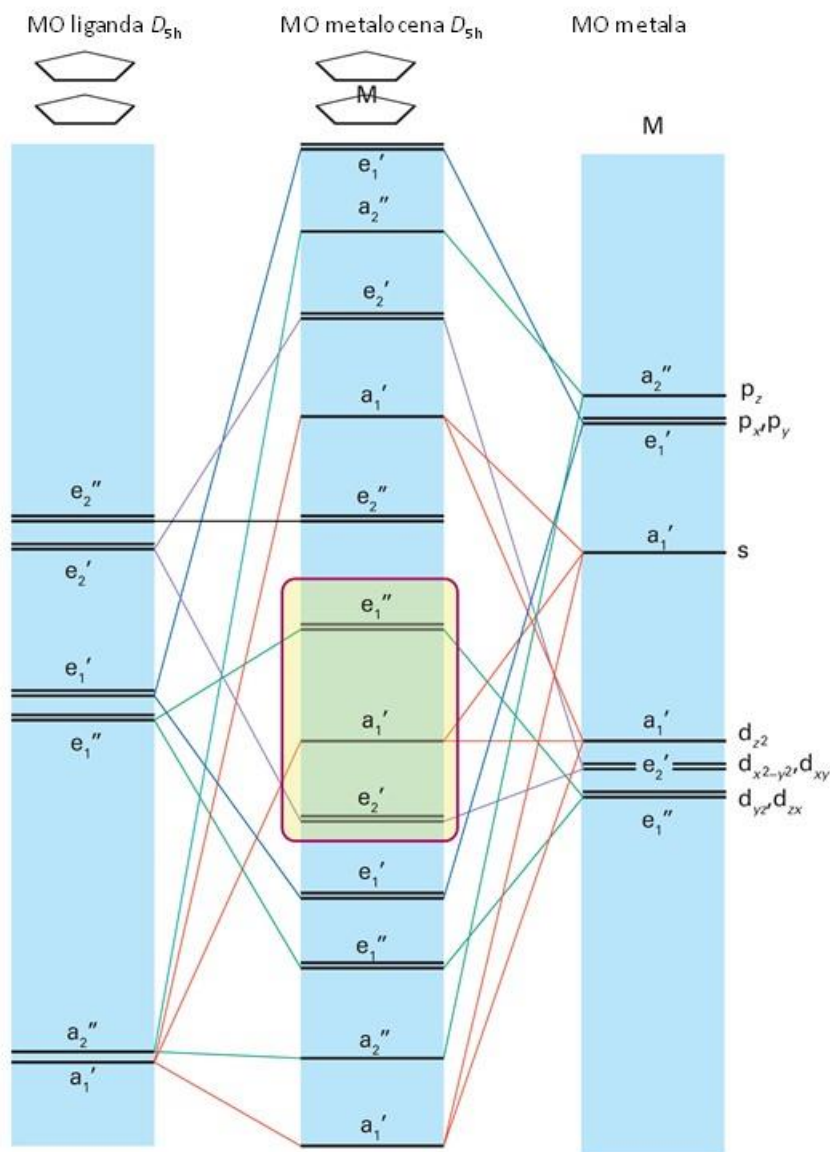
2.2. Svojstva ferocena

2.2.1. Organometalna veza kod metalocena

Velika stabilnost koja je opažena kod ferocena rezultat je njegove organometalne veze između metalnog središta, odnosno željezovog(II) kationa, i dva vezana ciklopentadienilna prstena. Iako točni detalji te veze nisu još dokraja pojašnjeni, većina eksperimentalnih opažanja se može objasniti molekularno orbitalnim (MO) dijagramom koji je prikazan na slici 2.

Na temelju pripadajućeg MO dijagrama može se primijetiti da e_1'' orbitale u ferocenu imaju istu simetriju kao d_{xz} i d_{yz} orbitale metalnog kationa. Orbitala a_1' koja je niže energije ima pripadajuću d_{z^2} simetriju. Ferocen, kao i svi slični 18-elektronski (6 elektrona od Fe^{2+} i 6 elektrona iz svakog ciklopentadienilnog liganda) sustavi sa „sendvič-strukturom“, imaju popunjenu a_1' orbitalu, kao i sve ostale orbitale niže energije što rezultira nastankom relativno najjače veze u usporedbi s drugim spojevima s različitim brojem elektrona. U sustavima s većim brojem elektrona dolazi do popunjavanja protuveznih orbitala e_1'' što smanjuje jakost veze te se duljina veze povećava. Također, manji broj elektrona ima isti učinak i dolazi do povećanja duljine veze s ciklopentadienilnim ligandima (Cp u molekulskim formulama). Iako postoje

bis(ciklopentadienil) kompleksi koji se ne pridržavaju pravila 18 elektrona, njihove veze su dulje te imaju drugačija oksidacijsko-redukcijska svojstva (Tablica 1.).³



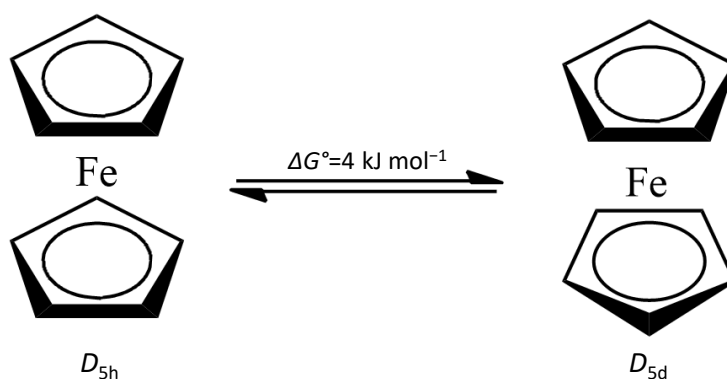
Slika 2. Molekularno orbitalni dijagram za $M(Cp)_2$ koji ima D_{5h} simetriju³

Primjeri takvih spojeva su 15-elektronski kompleks vanadija, $[V(\eta^5-Cp)_2]$, koji ima elektronsku konfiguraciju $e_2'^2 a_1'^1$ i 20-elektronski kompleks nikla, $[Ni(\eta^5-Cp)_2]$, koji ima elektronsku konfiguraciju $e_2'^4 a_1'^2 e_1''^2$. Zbog odstupanja od 18-elektronske konfiguracije ferocena njihove veze su dulje te tako kompleks vanadija ima M–C vezu duljine 228 pm dok niklov kompleks ima duljinu veze 220 pm. Za usporedbu duljina M–C veze u ferocenu iznosi 206 pm (Tablica 1.)³

Tablica 1. Prikaz promjene duljine M–C veze od elektronskoj konfiguraciji kompleksa

Kompleks	Broj valentnih elektrona	Elektronska konfiguracija	Duljina M-C veze / pm
$[\text{V}(\eta^5\text{-Cp})_2]$	15	$e_2'^2 a_1'^1$	228
$[\text{Cr}(\eta^5\text{-Cp})_2]$	16	$e_2'^3 a_1'^1$	217
$[\text{Mn}(\eta^5\text{-Me-C}_5\text{H}_4)_2]$	17	$e_2'^3 a_1'^2$	211
$[\text{Fe}(\eta^5\text{-Cp})_2]$	18	$e_2'^4 a_1'^2$	206
$[\text{Co}(\eta^5\text{-Cp})_2]$	19	$e_2'^4 a_1'^2 e_1''^1$	212
$[\text{Ni}(\eta^5\text{-Cp})_2]$	20	$e_2'^4 a_1'^2 e_1''^2$	220

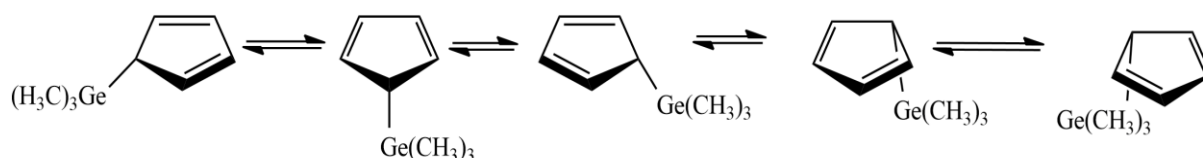
Osim njegove iznimne stabilnosti, ferocen pokazuje i druga zanimljiva svojstva poput njegovih oksidacijsko-redukcijskih svojstava zbog kojih pronalazi primjenu u elektrokemiji, njegovih optičkih svojstva te njegove uporabe kao katalizatora u asimetričnim i enantioselektivnim reakcijama. Ferocen je relativno fleksibilan sustav u kojem rotacijom ciklopentadienilnih prstenova oko osi koja ih povezuje i istovremeno prolazi metalnim središtem dolazi do promjene simetrije molekule iz D_{5h} u D_{5d} i obrnuto (Slika 3.). Za ovakvu unutarnju rotaciju potrebna je mala energija i može se usporediti s rotacijom dviju CH_3 skupina oko C–C veze u molekuli etana prilikom koje dolazi do promjene iz zasjenjene u zvjezdastu konformaciju i obrnuto, također, pri sobnoj temperaturi.^{3,4}



Slika 3. Rotacija cikličkih prstenova u ferocenu

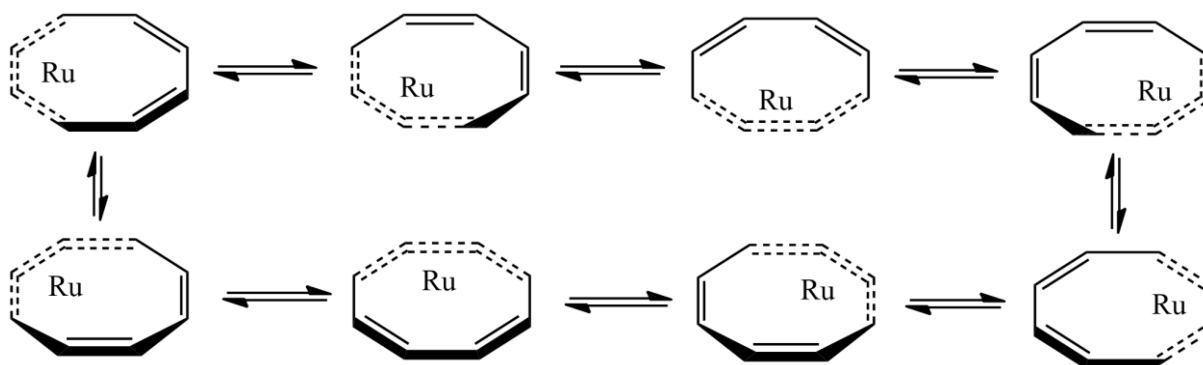
Osim ferocena i drugi metaloceni pokazuju zanimljiva svojstva. Ukoliko metal nije vezan na prsten preko svih ugljikovih atoma ciklopentadienilnog prstena, može doći do pomicanja metal-ligand veze oko prstena. Taj proces naziva se „ring whizzing“. Najjednostavniji primjer tog procesa se može primijetiti kod $[\text{Ge}(\eta^1\text{-Cp})(\text{CH}_3)_3]$ kod kojeg se metal-ligand veza između kationa germanija i ciklopentadienilnog liganda pomiče tako da se C–M veza zamjenjuje sa C–M vezom sljedećeg C atoma ciklopentadienilnog liganda. Takav pomak se zove 1,2-pomak

(Slika 4.). Većina molekula koje imaju svojstvo mijenjanja C–M veze koriste 1,2-pomake, ali nije poznato da li su ti 1,2-pomaci uzrokovani principom da je najvjerojatniji produkt kemijske reakcije onaj u kojem su najmanji pomaci položaja jezgara ili nekim oblikom orbitalne simetrije.³



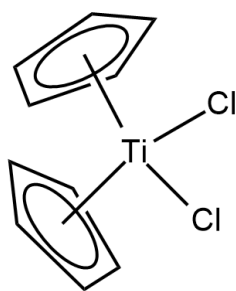
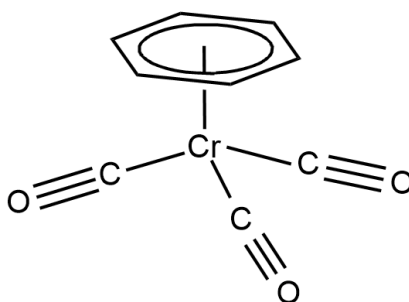
Slika 4. Proces unutarnje promjene veza C–M kod $[\text{Ge}(\eta^1\text{-Cp})(\text{CH}_3)_3]$ 1,2-pomacima

NMR je glavni izvor dokaza za postojanje takvih 1,2-pomaka C–M veze jer se oni događaju brzinom od 10^{-2} do 10^{-4} sekundi. Snimanjem ^1H i ^{13}C NMR spektara uzorka pri različitim temperaturama dobiveni su različiti spektri čijom usporedbom se može zaključiti da su različiti signali uzorka uzrokovani različitom brzinom pomaka veze. Sporiji pomaci veze se pojavljuju na nižim temperaturama zbog nedostatka energije u molekuli. Tako se promjenom temperature i snimanjem NMR spektra može odrediti aktivacijska energija pomaka. Ta metoda se može ilustrirati na primjeru 1,2-pomaka kod $[\text{Ru}(\eta^4\text{-C}_8\text{H}_8)(\text{CO})_3]$. Snimanjem uzorka pri sobnoj temperaturi na ^1H NMR spektru može se primijetiti samo jedan signal koji bi upućivao na simetričan $\eta^8\text{-C}_8\text{H}_8$ ligand. Takva struktura ipak nije točna jer je difrakcijom rentgenskim zrakama na monokristalu ustanovljeno da taj spoj ima ligand koji je vezan kao $\eta^4\text{-C}_8\text{H}_8$, a ne $\eta^8\text{-C}_8\text{H}_8$. Snimanjem uzorka pri nižoj temperaturi skakanje prstena oko metalnog atoma se uspori te se više ne primjećuje jedan uprosječen signal nego su na NMR spektru sada vidljiva četiri vrha koja su se raširila od jednog signala koji je bio prisutan pri sobnoj temperaturi (Slika 5.).³

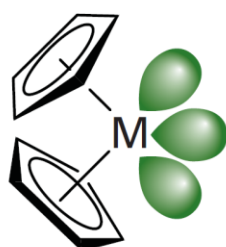


Slika 5. Pomak $\text{Ru}(\text{CO})_3$ u spoju $[\text{Ru}(\eta^4\text{-C}_8\text{H}_8)(\text{CO})_3]$ oko prstena promjenom C-M veza koje su vezane na prsten. Ligandi CO vezani na Ru nisu prikazani zbog jednostavnosti prikaza.

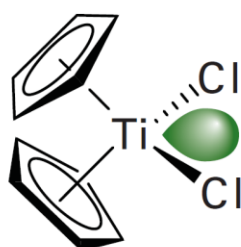
Osim normalnih „sendvič“ spojeva poput ferocena koji ima spojena dva gotovo paralelna prstena, postoje i druge oblici koji se često pojavljuju u organometalnim spojevima te se često nazivaju „polusendvič“ strukture kao na primjer $[\text{Ti}(\text{Cp})_2(\text{Cl})_2]$ (Slika 6a). „Polusendvič“ spojevi su važni u organometalnoj kemiji zbog svoje velike raznolikosti i široke primjene. Građeni su od metalnih kationa d-bloka od 3. do 7. skupine te time imaju širok raspon elektronskih konfiguracija i raznoliku stereokemiju. „Polusendvič“ organometalni spojevi imaju strukturu u kojoj su s jedne strane metalnog središta dva ciklopentadienilna liganda vezana pod kutem, dok su sa suprotne strane metalnog središta tri orbitale koje pripadaju metalnom kationu. Prema tom modelu metal često popunjava vlastiti manjak elektrona (manji od 18 elektrona) tako da radi veze s drugim ligandima u kojima sudjeluju orbitale smještene nasuprot ciklopentadienilnih liganada. (npr. H^- i Cl^-) (Slika 7.). Osim „polusendviča“ poznate su još i strukture „stolice“ ($\text{Cr}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{CO})_3$) (Slika 6b) i strukture „trokatnog sendviča“ (npr. $[\text{Ni}_2(\text{Cp})_3]^+$) (Slika 6c).³

a) $[\text{Ti}(\text{Cp})_2(\text{Cl})_2]$ b) $[\text{Cr}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{CO})_3]$ c) $[\text{Ni}_2(\text{Cp})_3]^+$

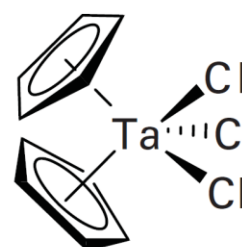
Slika 6. Prikaz struktura a) „polusendvič“ $[\text{Ti}(\text{Cp})_2(\text{Cl})_2]$; b) „stolica“ $(\text{Cr}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{CO})_3)$; c) „trokatni sendvič“ (npr. $[\text{Ni}_2(\text{Cp})_3]^+$)



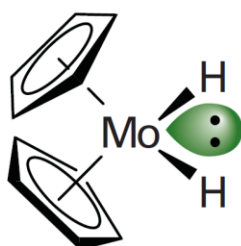
Opći oblik



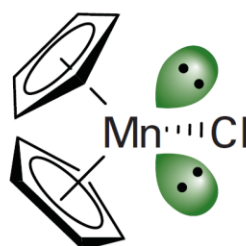
16 elektrona



18 elektrona



18 elektrona



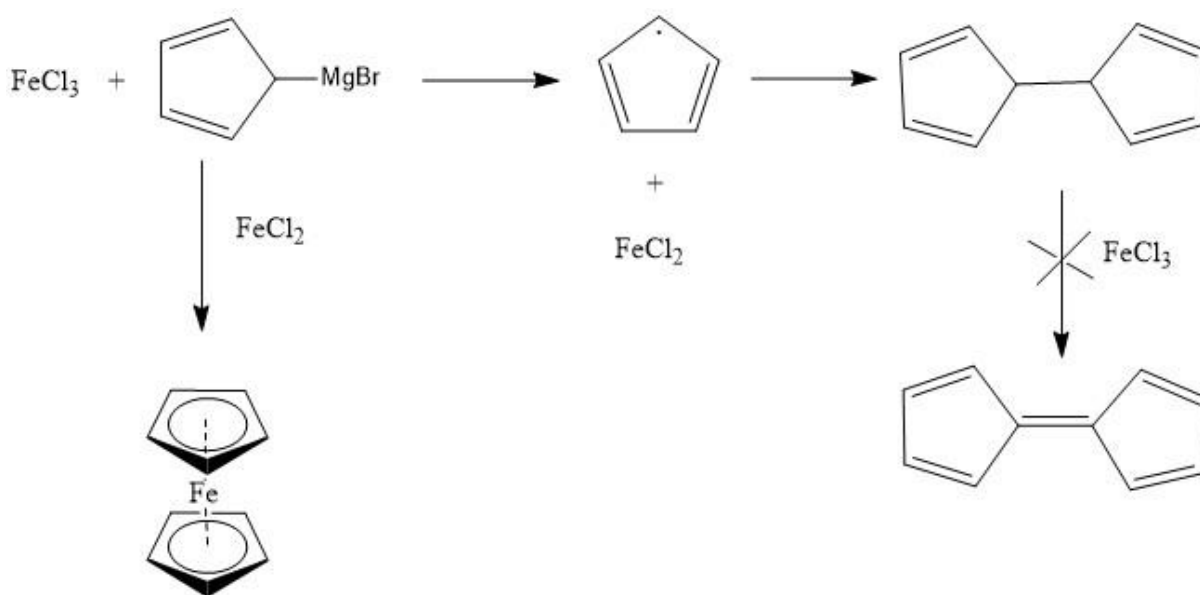
18 elektrona

Slika 7. Prikaz „polusendvič“ kompleksa s pripadnim brojem elektrona u kompleksu ³

2.2.2. Metode priprave ferocena

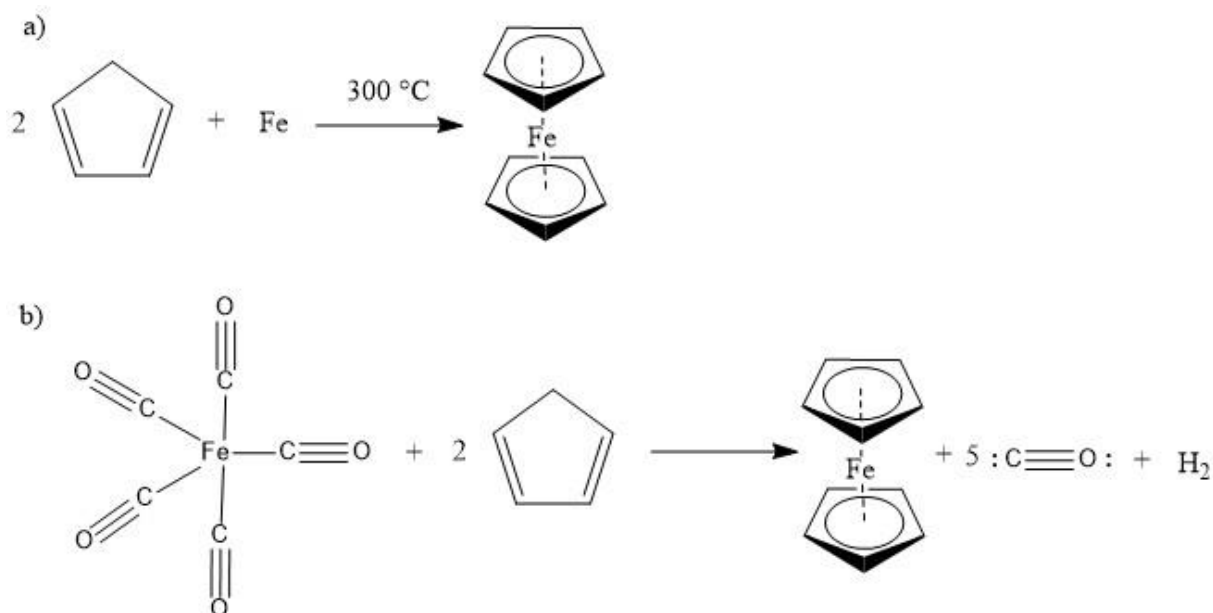
U sintezi ferocena se može koristiti jedan od tri načina: (a) sinteza pomoću Grignardov reagensa, (b) sinteza iz plinovitog cikličkog spoja i čvrstog metala te (c) sinteza pomoću alkalijskog ciklopentadienilnog spoja.

Prvu sintezu su napravili Peter L. Pauson i Thomas J. Kealy koristeći Grignardov reagens, ciklopentadienilmagnezijev bromid i željezov(III) klorid. Tijekom te reakcije u suspenziji spojeva u bezvodnom dietil-eteru dolazi do oksidacijsko-redukcijske reakcije prilikom koje nastaje ciklopentadienilni radikal i željezov(II) kation. Iz ciklopentadienilnog radikala nastaje dihidrofulvalen dok željezov(II) kation reagira s Grignardovim reagensom stvarajući ferocen. Kao što je već prije spomenuto, željezov(III) kation ne oksidira dihidrofulvalen u fulvalen (Slika 8.).²



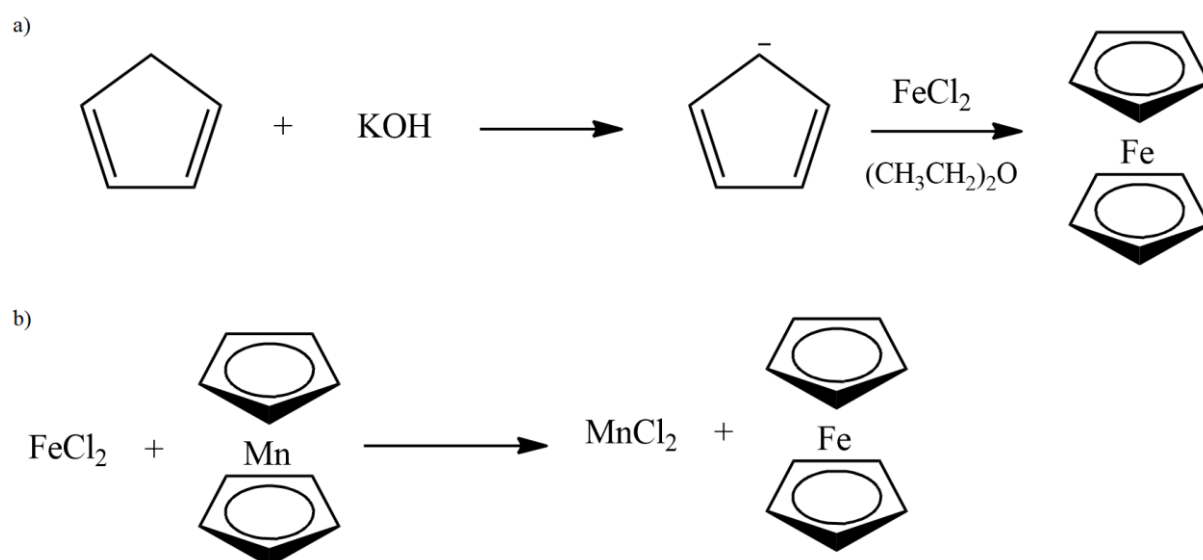
Slika 8. Sinteza ferocena pomoću Grignardov reagensa

Sintezu ferocena iz plinovitog ciklopentadiena i elementarnog željeza pri povišenim temperaturama prvi su koristili S. Miller, J. Tebboth i J. Tremaine (Slika 9a).² Ako se umjesto željeza koristi pentakarbonilželjezo s ciklopentadienom, također je moguće sintetizirati ferocen. (Slika 9b).⁵



Slika 9. a) Sinteza ferocena iz plinovitog ciklopentadiena i elementarnog željezo pri povišenoj temperaturi. b) Sinteza ferocena iz ciklopentadiena s pentakarbonilželjezom.

U sintezi s alkalijskim ciklopentadienilom najčešće se upotrebljava natrijev ciklopentadienid ili svježe pripremljen anion dobiven iz ciklopentadiena uz kalijev hidroksid kao deprotonacijsko sredstvo. Ciklopentadienilni anion zatim reagira sa željezovim(II) kloridom u bezvodnom otapalu (Slika 10a). Također se može koristiti izravna zamjena metalnog iona na način da se ferocen pripremi iz drugih metalocena (Slika 10b).^{2,6}



Slika 10. a) Sinteza ferocena pomoću jake baze za deprotoniranje ciklopentadiena. b) Sinteza ferocena iz metalocena mangana i željezovog(II) klorida zamjenom kationa u metalocenu.

§ 3. SPOJEVI FEROCENA I NJIHOVA SVOJSTVA

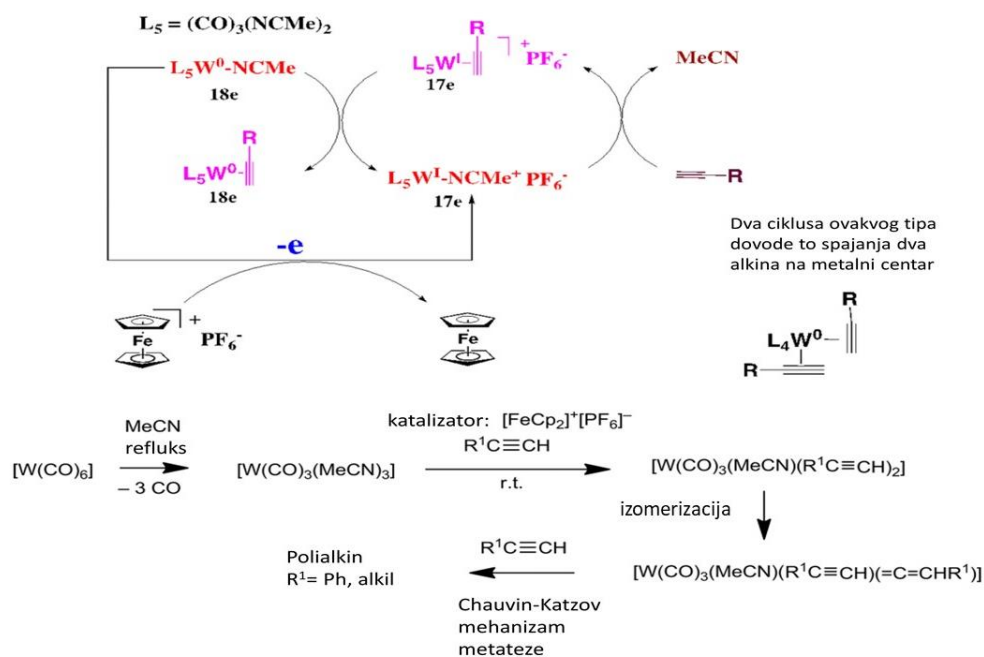
3.1. Organski derivati ferocena

Razvoj derivata ferocena u zadnjih 50-tak godina odvijao se u dva glavna smjera: prema organometalnim i bioorganometalnim spojevima. Organometalni derivati ferocena imaju široku primjenu kao katalizatori, primjenu u oksidacijsko-redukcijskim reakcijama, kao nelinearni optički materijali i kao polimeri koji sadrže ferocen u različitim oblicima te razne druge primjene.

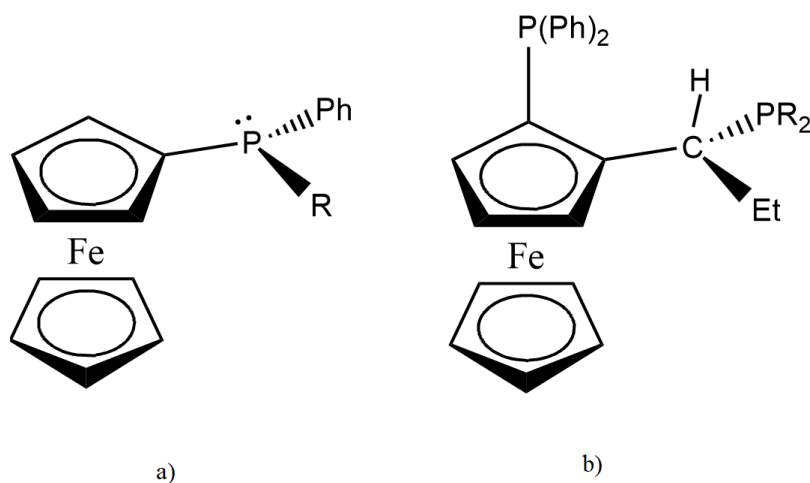
3.1.1. Derivati ferocena kao katalizatori u reakcijama

Ferocen i ferocenijev kation (oksidirani oblik ferocena u kojem je središnji metalni kation oksidiran iz Fe^{2+} u Fe^{3+} oblik) imaju veliki utjecaj na reakciju koju kataliziraju ovisno o tome u kojem obliku se željezov metalni centar nalazi. Ferocenijev kation može katalizirati reakciju supstitucije liganda MeCN u spoju $[\text{W}(\text{CO})_3(\text{MeCN})_3]$ s terminalnim alkinima kada se njegova sol sa heksafluorofosfatom doda u reakcijsku smjesu. Ta kataliza se događa preko lanca prijenosa elektrona te time djeluje kao prekatalizator u polimerizaciji ovakvih terminalnih alkina. Mehanizam koristi elektrokatalitičku izmjenu acetonitrilnog liganda na volframu s alkinilnim ligandima pri čemu dolazi do polimerizacije terminalnih alkinskih skupina. Ferocenijev kation kao katalizator ubrzava zamjenu acetonitrila s alkinilnim ligandom preko volframa koji ima neparan broj elektrona te time ubrzava reakciju za nekoliko redova veličine. Do polimerizacije odmah dolazi pri normalnim uvjetima sa ferocenijevim elektrokatalizatorom dok u nedostatku ferocenijevog kationa reakcija polimerizacije traje nekoliko sati pri 100 °C (Slika 11.).^{4,7,8}

Sljedeći primjer je 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen (dppf), derivat ferocena koji ima široku primjenu kao katalizator. Njegov kompleks s paladijem, $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ se koristi u farmaceutskoj industriji i u agrokemijskoj industriji. Derivati ferocena koji imaju samo jedan fosfin mogu biti kiralni ukoliko su supstituenti vezani na atom fosfora različiti te se takvi koriste kao asimetrični katalizatori (Slika 12a). Time nalaze primjenu u enantioselektivnoj sintezi. Ako su dva supstituenta na ciklopentadienilnom prstenu ferocena različita, onda prsten posjeduje kiralnu ravninu (Slika 12b).^{4,9}



Slika 11. Predloženi mehanizam za polimerizaciju terminalnih alkina kataliziran lancem prijenosa elektrona pomoću ferocenijevog kation ⁷

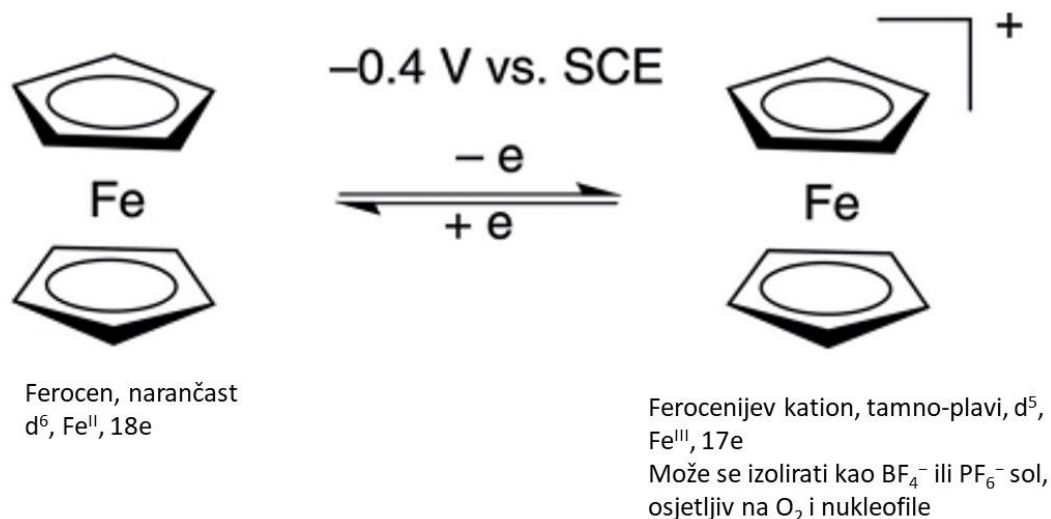


Slika 12. a) Primjer kiralnog derivata ferocena (kiralno središte na P atomu). b) Primjer kiralnog derivata ferocena (kiralna ravnina i kiralno središte na C atomu supstituent).⁴

Spoj 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen se može sintetizirati iz 1,1'-dilitijeva ferocena pomoću klorodifenilfosfina ili iz ferocena pomoću n-BuLi u prisutnosti tetrametiletilendiamina (TEMED).

3.1.2. Derivati ferocena u oksidacijsko-redukcijskim reakcijama

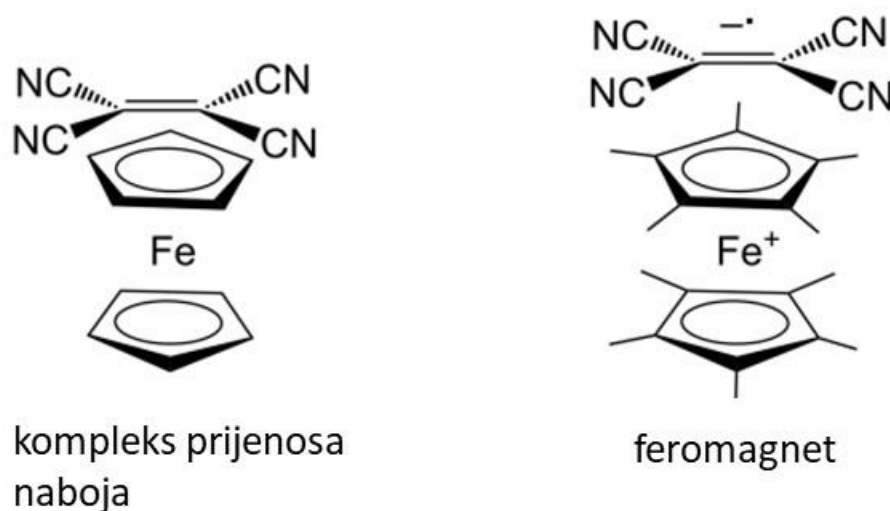
Redukcijski potencijal ferocena prilikom oksidacije Fe^{2+} kationa u Fe^{3+} kation iznosi oko 0,4 V u usporedbi sa standardnom kalomelovom elektrodom (SCE) (Slika 13.) Međutim, točni redukcijski potencijal njegovih derivata ovisi o skupinama na ciklopentadienilnim prstenovima i o otapalu u kojem se spoj nalazi zbog različitih interakcija između molekula otapala s pozitivno nabijenim središnjim željezovim kationom. Iako se ferocen smatra referentnim spojem za mjerenje redukcijskog potencijala drugih spojeva, dekametilferocen i drugi metilirani derivati ferocena su zapravo bolji referentni spojevi. Dekametilferocen kao i drugi metilirani derivati ferocena stvaraju kavezastu strukturu oko središnjeg metalnog kationa pomoću metilnih grupa na prstenu te time onemogućuju interakciju otapala i metalnog kationa. Time se dobiva referentni spoj za određivanje redukcijskog potencijala koji je neovisan o prirodi otapala.⁴



Slika 13. Oksidacijsko-redukcijski potencijal ferocena s obzirom na standardnu kalomelovu elektrodu (SCE) pri standardnim uvjetima ⁴

Kako su metilirani kationi metalocena puno stabilniji od nemetiliranih metalocena zbog stereoelektronske zaštite metiliranog prstena, oni se puno lakše oksidiraju nego obični metaloceni. Tako se dekametilferocen puno lakše oksidira nego ferocen za 0,5 V. Zbog tih

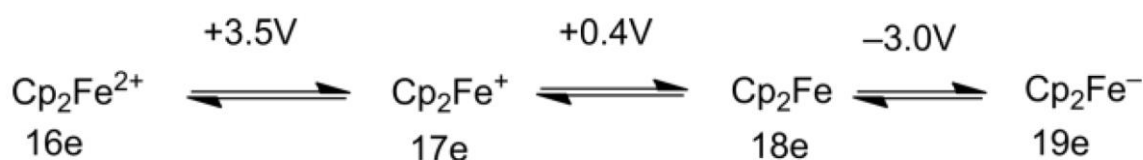
utjecaja dekametilferocen je sposoban reducirati tetracijanoetilen (TCNE) čime nastaje prvi promatrani molekulski feromagnet, $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2]^+[\text{TCNE}]^-$ (Slika 14.).^{10,11}



Slika 14. Prikaz kompleksa prijenosa naboja (lijevo) i molekulskog feromagneta



Druga oksidacijska stanja ferocena, u kojima je metalni kation Fe^{4+} i Fe^+ , su pripravljena elektrokemijski, ali njihovi potencijali su toliko ekstremni da zbog njihove velike reaktivnosti još nisu spektroskopski snimljeni (Slika 15.).⁴

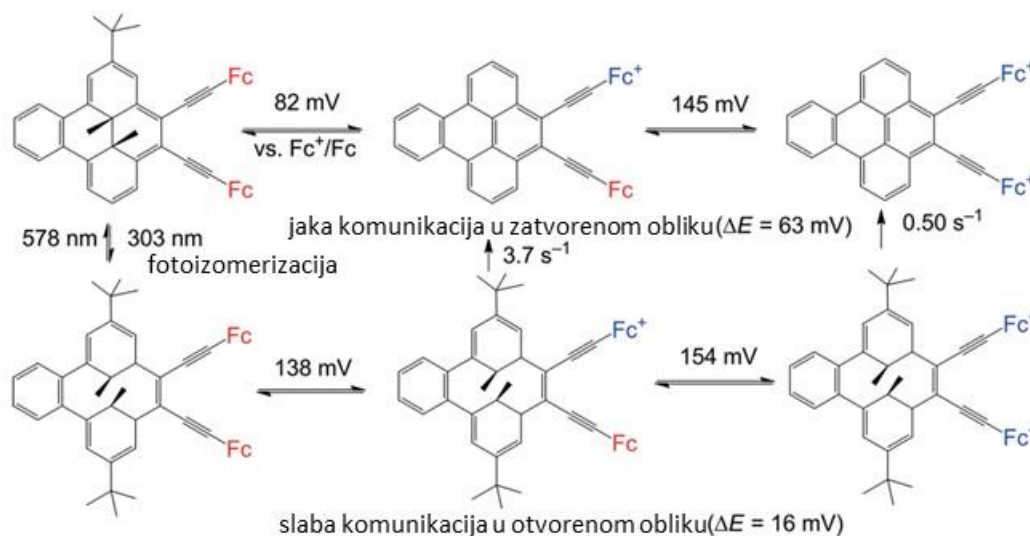


Slika 15. Elektrokemijski slijed reverzibilne 1e^- redukcije ferocena¹²

Osim ferocen i ferocenijevog sustava postoje i miješani sustavi. Jedan od prvih miješanih sustava je otkriven 1970. godine jednoelektronskom oksidacijom biferocena za koji je infracrveni spektar imao frekvencije za Fe^{2+} i Fe^{3+} pri frekvenciji koja je iznosila otprilike 10^{13} s^{-1} .⁴

Istraživanjima elektrokemijskom i optičkom analizom internuklearnih elektronskih interakcija miješanih stanja sustava oligomera i polimera ferocena otkriveno je da redukcijski potencijal i karakteristike intervalentnih vrpca jako ovise o otapalu. Prilikom promatranja takvih

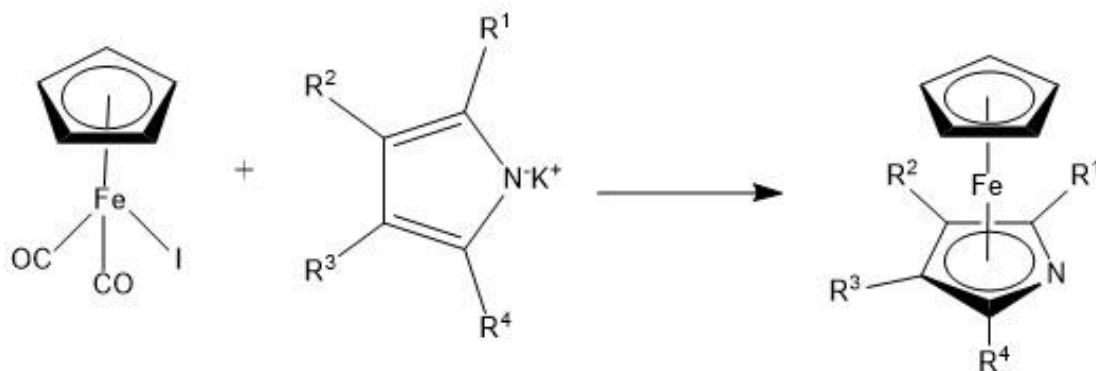
sustava potrebno je uzeti u obzir i prirodu otapala te njegov utjecaj kao donora ili akceptora elektrona. Također još jedan uvjet koji utječe na takve sustave je svjetlost. Tako primjerice kod diferocenildimetildihidropirena može doći do otvaranja ili zatvaranja prstena pomoću svjetlosti. Tako otkrivena reverzibilna fotoizomerizacija se događa između dimetildihidropirenskog oblika i otvorenog ciklofandienaskog oblika prilikom izlaganja vidljivoj (578 nm) i ultraljubičastoj (303 nm) svjetlosti (Slika 16.).^{4,13}



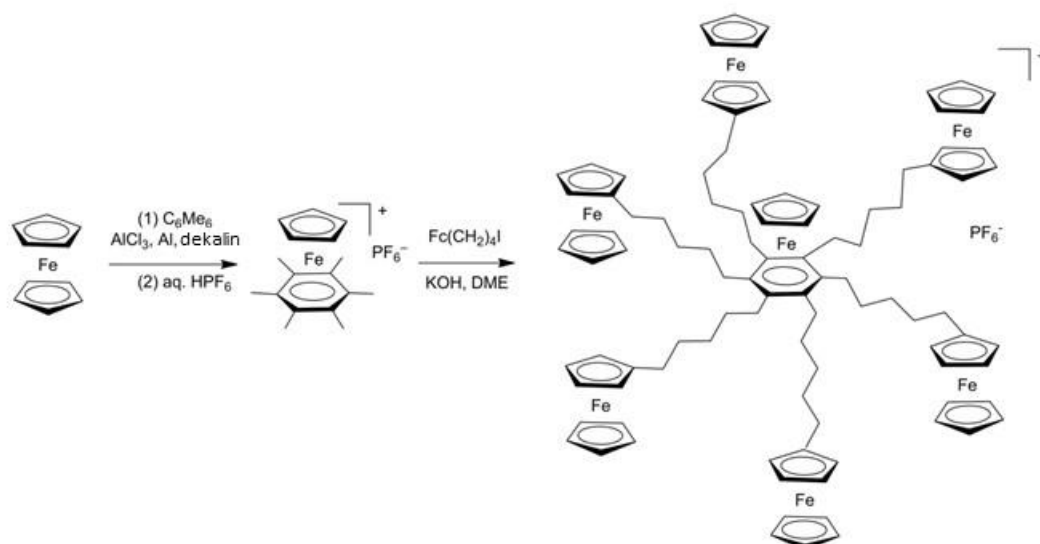
Slika 16. Elektronska komunikacija u bis(feroceniletinil)poliaromatima koja je modulirana fotokemijskim zatvaranjem prstena.¹³

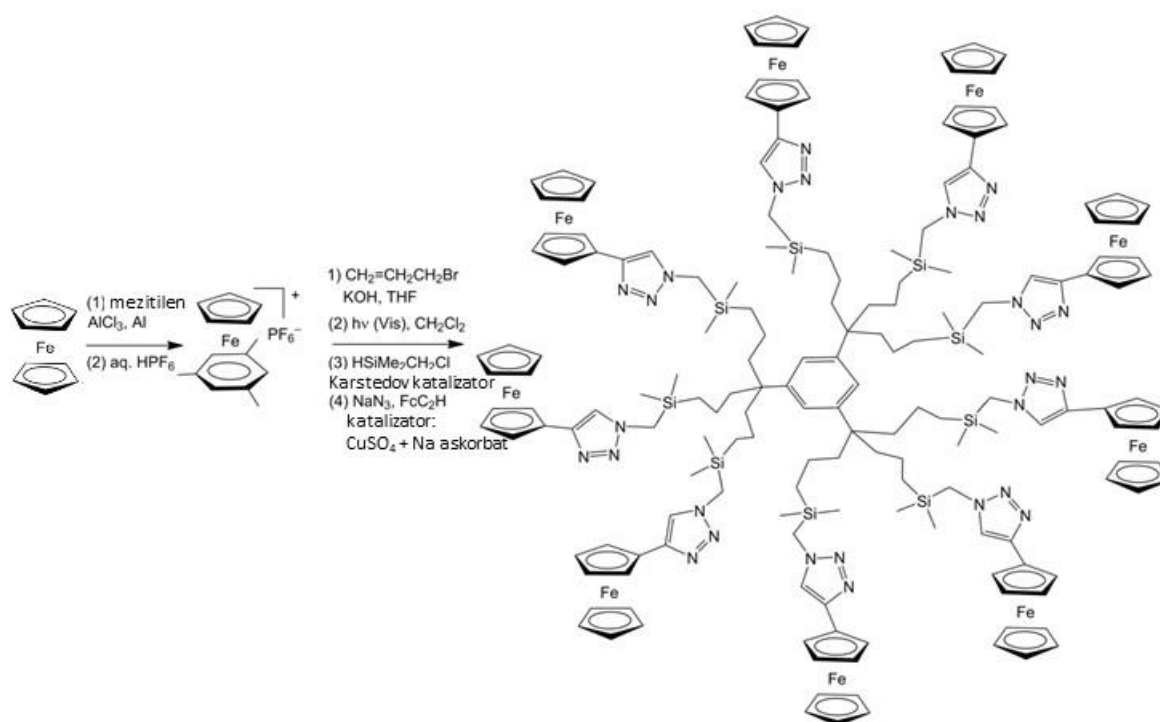
3.1.3. Heteroatomni derivati ferocena, metalozvijezde i metalodendrimeri

Ugljikovi atomi u ciklopentadienilnim prstenovima ferocena se mogu zamijeniti heteroatomima. Time nastaju prekursori koji se mogu koristiti za sintezu spojeva ferocena s heteroatomima. Tako se na primjer $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2(\eta^1\text{-pirol})]$ strukture „stolice“ koristi kao prekursor u sintezi azaferocena, $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})]$ (Slika 17.), dok se $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\eta^5\text{-P}_5)]$ sintetizira sličnom metodom.^{4,14}

Slika 17. Sinteza azaferocena iz $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2]^+\text{I}^-$ i kalijevom soli pirola.

Osim heteroatomnih derivata ferocena zanimljivi su i razgranati derivati ferocena poput metalozvijezda i metalodendrimeri. Ti derivati se pripremaju iz ferocena zamjenom liganada. Jedan od ciklopentadienilnih prstena se zamijeni odgovarajućim arenom u prisutnosti jake Lewisove kiseline poput AlCl_3 pri čemu nastaje kation $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\eta^6\text{-aren})]^+$. Taj kation je veoma reaktivan prema nukleofilima, reducirajućim tvarima i bazama pri čemu njihovim alkiliranjem i aliliranjem u reakcijama s alkil-jodidima i alil-bromidima u prisutnosti KOH ili *t*BuOK pri sobnoj temperaturi nastaju metalozvijezde (Slika 18.) i metalodendrimeri (Slika 19.).^{4,15,16,17}

Slika 18. CpFe^+ inducirano heksaferocenalkiliranje heksametilbenzen liganda.¹⁷



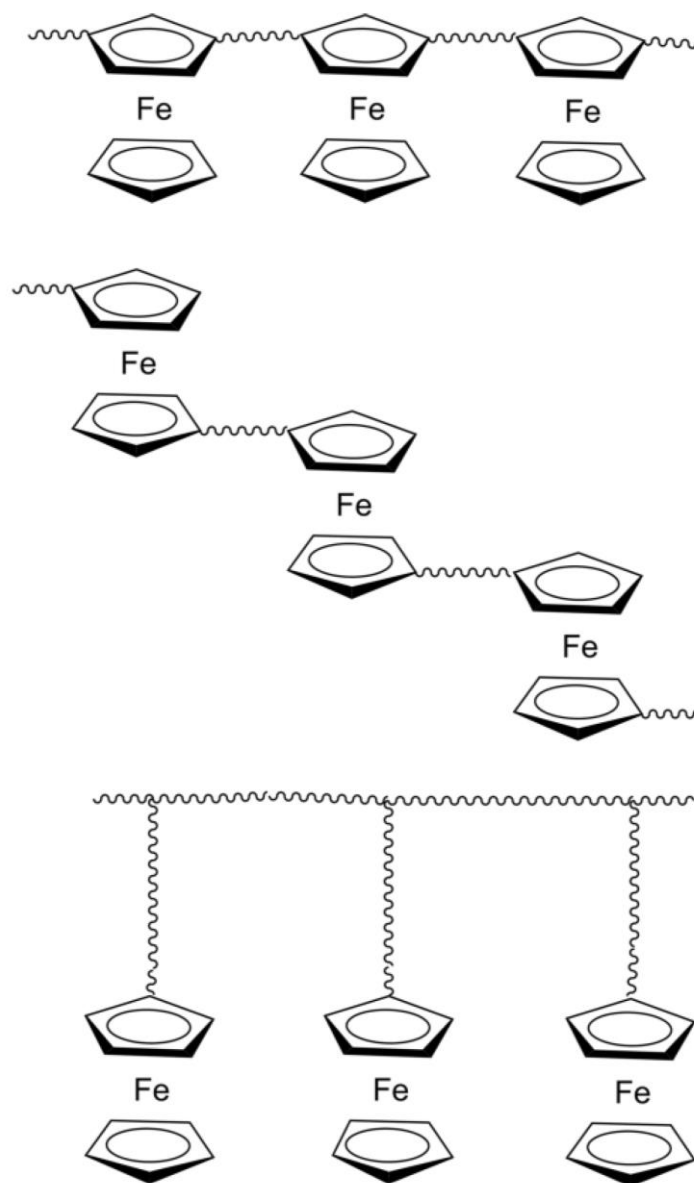
Slika 19. Sinteza terminalnih ferocen dendrimera bazirana na CpFe^+ induciranom aliliranju mezitilena.¹⁶

Metalodendrimeri se mogu dalje upotrebljavati u raznim reakcijama transformacije čime sudjeluju u velikom broju raznolikih reakcija.

3.1.4. Polimerni derivati ferocena

Područje polimernih derivata ferocena je u kontinuiranoj fazi razvoja od prvog znanstvenog rada 1955. godine kojeg su napisali Arimoto i Haven. Tema homopolimerizacije i kopolimerizacije vinilferocenskih derivata koju su istraživali se proširila u narednim desetljećima te danas obuhvaća preko 2000 publikacija u područjima biomedicine, elektrokatalize, senzora, samopopravljajućih materijala, plastike, baterija, tekućih kristala, nelinearne optike i mnogih drugih.⁴ Polimeri koji sadrže ferocen mogu sadržavati ferocen kao dio svog glavnog polimernog lanca ili u granama polimera. U prvoj skupini do polimerizacije dolazi raznim reakcijama kondenzacije na 1,2-; 1,3-; ili 1,1'-disupstituiranim ferocenima kao što je prikazano na slici 20. dok u drugoj skupini sudjeluju samo monosupstituirani feroceni kao što je prikazano pri dnu slike 20. Biferoceni koji imaju funkcijske skupine na slobodnim Cp prstenima su također praktični u kondenzaciji jer daju multifunkcionalne polimere koji

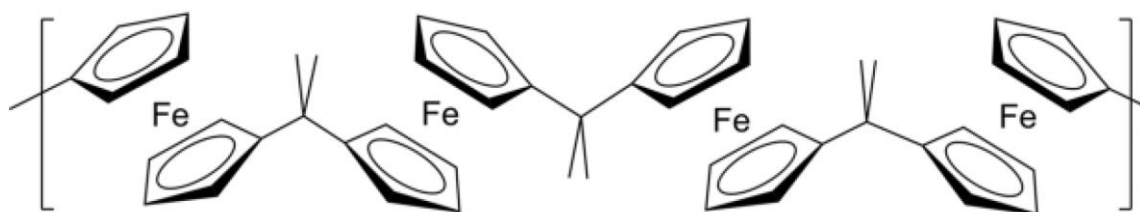
imaju široku primjenu u sustavima miješanih valencija, u elektrokromizmu, kontroli topljivosti i katalizi.^{4,18}



Slika 20. Polimerni lanci ferocena s 1,3- ili 1,1'-disupstituiranim ferocenima (gore i sredina) i polimeri s monosupstituiranim ferocenima (dolje)¹⁸

Molekularna masa polimera, njihova arhitektura te njihov karakter polimerizacije ovise o mehanizmu reakcije. Otkriveno je da se polimerizacija u sustavima koji neprestano rastu može kontrolirati pomoću svjetlosti. Ta metoda se pokazala dovoljno jakom da se kasnije primijeni na velikom broju raznolikih metalocenskih „sendvič“ derivata. Rezultati elektrokemijske analize polimera poput $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_n$ (Slika 21.) i malih oligomera s dva do sedam

monomera je izrazito dobra te je otkriveno da rezultati mjerenja ovise o tome da li se oligomeri sastoje od neparnog ili parnog broja ferocenskih jedinica.^{19,20}

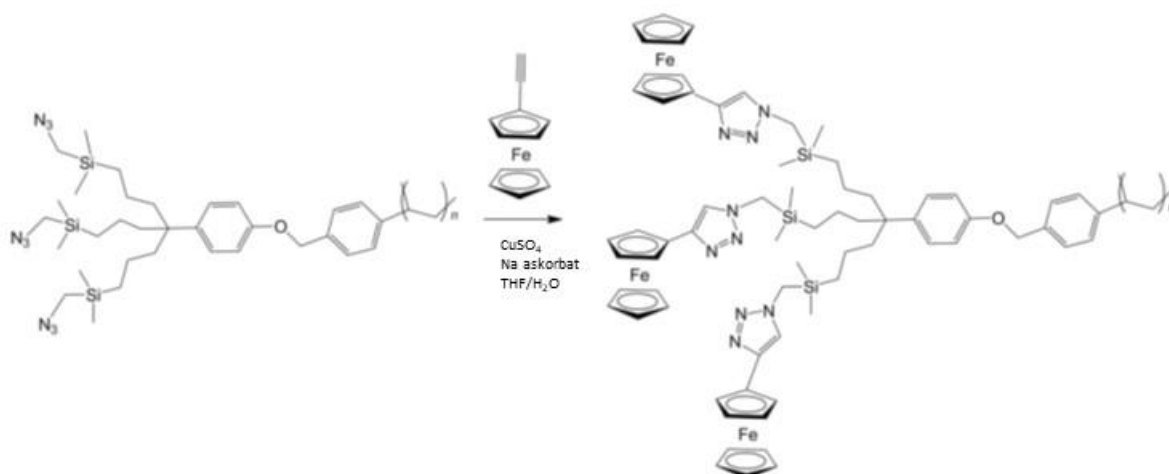


Slika 21. Polimer $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_n$ ⁴

Oligomerni sustavi s neparnim brojem ferocenskih jedinica pokazuju reverzibilni redoks val prilikom cikličke voltametrije (CV) s razlikom redoks potencijala 0,22 V. Oligomerni sustavi s parnim brojem ferocenskih jedinica koji je veći od dvije pokazuju tri CV vala različitih intenziteta. Veći polimeri imaju dva reverzibilna CV redoks procesa jednakih intenziteta pri 0,00 V i 0,24 V nasuprot ferocen elektrodi. Time se oksidacija dviju uzastopnih ferocenilnih skupina ne može dogoditi zbog jakih elektrostatskih odbojnih sila između dvije susjedne skupine. Taj efekt se ipak može zanemariti ako se oksidacija događa na alternirajućim skupinama ferocena. Početna oksidacija se događa na alternirajućim kationima željeza pri čemu dolazi do sustava s miješanom valencijom, a zatim se daljnja oksidacija preostalih skupina događa pri povišenom potencijalu. Time se objašnjavaju dva CV vala kod polimera i oligomera s neparnim brojem ferocenskih jedinica.^{19,20}

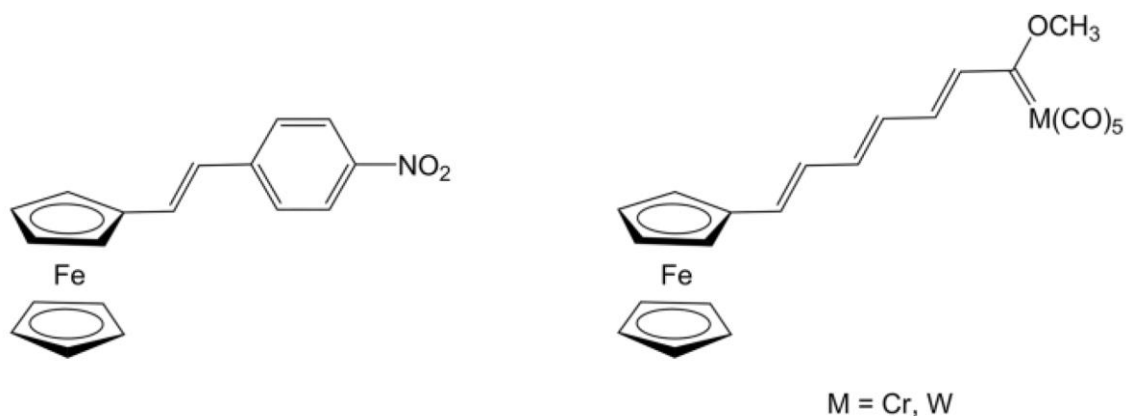
Polimeri koji sadrže ferocen u sporednim lancima pokazuju korisna svojstva poput brze elektrokemijske kinetike, stabilnosti na zraku te su time korisni u razvoju materijala za katode u baterijama. Takvi polimeri su električni izolatori i time imaju ograničenu primjenu kao spremnici energije. Primjenjuju se u tankim slojevima jer je potrebna brza kinetika za punjenje i pražnjenje. Njihova električna vodljivost se može poboljšati ako se koriste vodljivi polimeri.⁴

Polimeri koji sadrže ferocenske jedinice u sporednim lancima se sintetiziraju ili polimerizacijom monofunkcionalnih ferocenskih derivata koji sadrže supstituent podložan polimerizaciji poput vinilferocena u radikalnim uvjetima ili nastaju dodavanjem funkcionalnih skupina nakon sinteze polimera. Tako su na primjer poli(*p*-azidmetil) supstituirani derivati kondenzirani s etinilferocenom u procesu Cu^{I} katalizirane alkin-azid cikloadicije (CuAAC) da se dobije 1,2,3-triazolilferocen koji sadrži dendrimerne polimere (Slika 22.).²¹



Slika 22. Sinteza 1,2,3-triazolilferocen s dendrimernim polimerom iz poli(*p*-azidmetil) supstituiranog derivata koji se kondenzirao s etinilferocenom s CuAAC ²¹

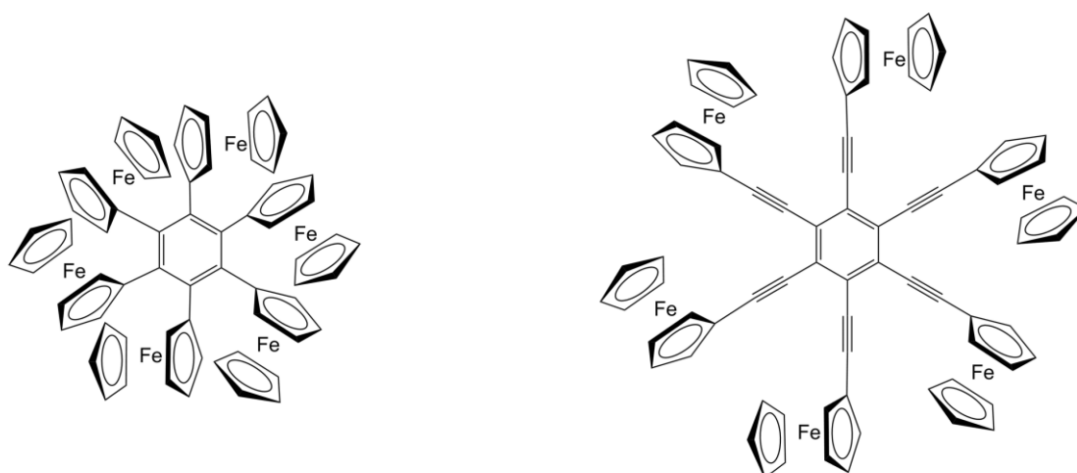
Derivati ferocena poput *cis*-1-ferocenil-2-(4-nitrofenil)etilen (Slika 23. lijevo) grupe znanstvenika koju je predvodio M. L. H. Green²² su pokazali nelinearna optička svojstva (NLO) i pronašli primjenu u povećavanju frekvencije optičkih signala lasera. Grupa znanstvenika koju su vodili Nishihara-Sankar su otkrili seriju molekula u kojima je ferocen konjugiran s Fischerovim karbenima (Slika 23. desno)²³. Te molekule su pokazale NLO svojstva koja uključuju organometalna „push-pull“ svojstva. Određena joj je molekulska hiperpolarizabilnost u acetonitrilu te je izmjerena vrijednost jedna od najvećih vrijednost za organometalne molekule. ^{22,23}



Slika 23. Greenova (lijevo) i Nishihara-Sankara (desno) NLO aktivni derivati ferocena. ^{22,23}

3.1.5. Ferocenske zvijezde, ciklički oligoferoceni i interakcije nanočestica i dendrimera

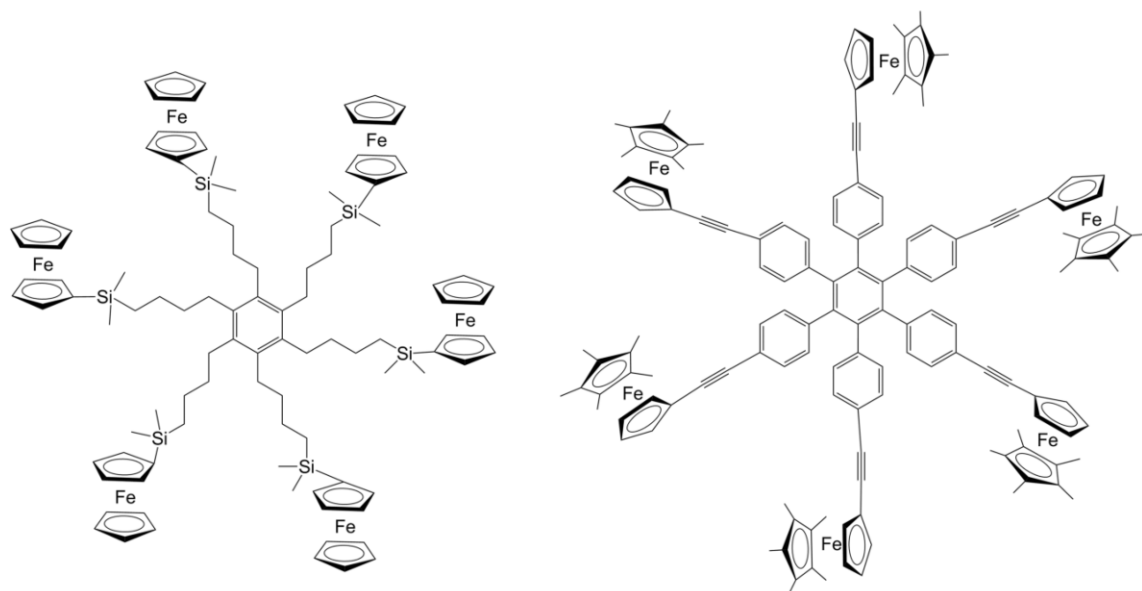
Heksaferocenske zvijezde su spojevi koji su građeni od benzena koji je supstituiran skupinama koje sadrže ferocen. Bitni su zbog svojih elektrostatskih i elektrokemijskih svojstva do kojih dolazi zbog male udaljenosti između ferocena na susjednim supstituentima benzenskog prstena. Neki važni primjeri takvih spojeva su heksaferocenilbenzen i heksakis(feroceniletinil)benzen (Slika 24.)^{24,25} te heksakis(ferocenildimetilsililbutil)benzen i heksakis(pentametilferoceniletinilfenil)benzen (Slika 25.).²⁶



Slika 24. Benzenski spojevi supstituirani ferocenskim skupinama, heksaferocenilbenzen (lijevo) i heksakis(feroceniletinil)benzen (desno)^{24,25}

Ferocenske skupine su udaljenije od benzena u heksakis(ferocenildimetilsililbutil)benzenu i heksakis(pentametilferoceniletinilfenil)benzenu te su zbog toga njihova elektrokemijska svojstva i sposobnost prijenosa elektrona više nezavisna u usporedbi sa svojstvima koja pokazuju heksaferocenilbenzen i heksakis(feroceniletinil)benzen. Ferocenske jedinice na svakom od supstituenata kod heksakis(ferocenildimetilsililbutil)benzena i heksakis(pentametilferoceniletinilfenil)benzena su također međusobno dosta udaljene da pokazuju jedan CV val kada se koristi standardni elektrolit $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$. Taj 6e CV val bi pokazivao da su sve ferocenske skupine ekvivalentne i da se oksidiraju na istom potencijalu jer je ciklički voltamogram jako sličan jednoelektronskom valu. U stvarnosti tih 6 reduksijskih potencijala se razlikuju jako malo zbog malenog elektrostatskog faktora. Također gledajući

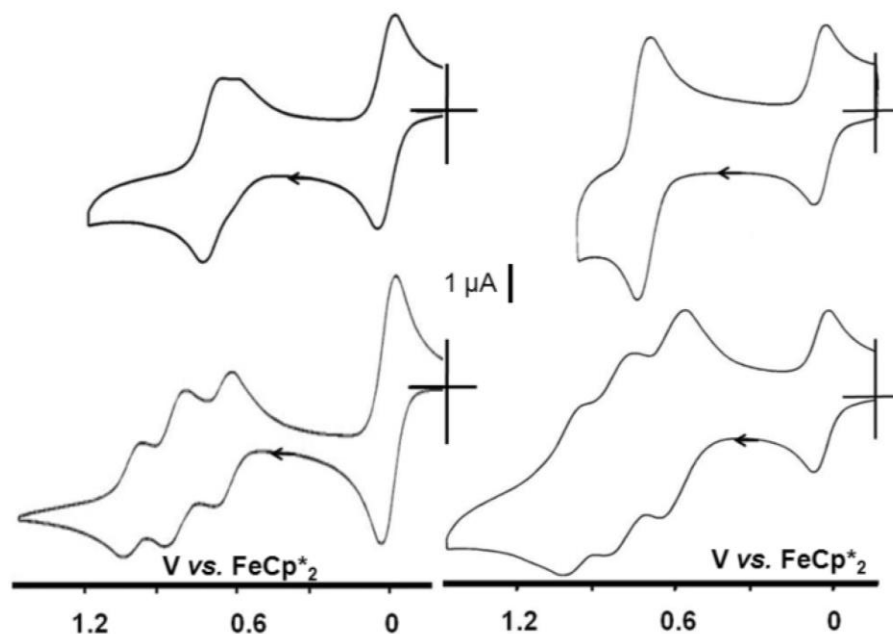
cijelu molekulu nakon što dođe do oksidacije jednog ferocenskog supstituenta on svojim nabojem mijenja potencijal oksidiranja ostalih ferocenskih supstituenata zbog utjecaja Coulombovih sila.^{26,27,28} S druge strane, kada ferocenski supstituenti dolaze sve bliže jedan drugome kao u slučaju heksaferocenilbenzena i heksakis(feroceniletinil)benzena elektrostatski faktor postaje sve značajniji te se zbog toga pojavljuje više CV valova.



Slika 25. Benzenski spojevi supstituirani ferocenskim skupinama,
heksakis(ferocenedimetilsililbutil)benzen (lijevo) i
heksakis(pentametilferoceniletinilfenil)benzen (desno)²⁶

Pokazano je da se bliski redoks CV valovi bolje razdvajaju ako se kao elektrolit koriste slabokoordinirajući anioni poput tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borata i tetrakis(pentafluorofenil)borata. Takvi anioni se relativno slabije vežu na ferocenijski kation koji je supstituiran nakon oksidacije ferocenskog supstituenta u usporedbi sa standardnim anionima koji se inače koriste poput BF_4^- i PF_6^- . Jače vezanje ferocenijskog kationa s BF_4^- i PF_6^- zasjenjuje pozitivni naboj kationa te se time smanjuje vrijednost $E_{1/2}$ višestruko nabijenih kationa. Tako ovisno o korištenom elektrolitu 1,3,5-tris(feroceniletinil)benzen pokazuje jedan 3e CV val ili tri zasebna 1e CV vala (Slika 26.).²⁴⁻³¹ Također heksakis(feroceniletinil)benzen ovisno o elektrolitu pokazuje tri 2e CV vala ili jedan 6e val. Za razliku od dva prethodno navedena spoja, 1,4-bis(feroceniletinil)benzen pokazuje jedan 2e CV val zbog nedostatka elektrostatskog efekta feroceniletinilnog supstituenta. Takvi supstituenti u para položaju ne

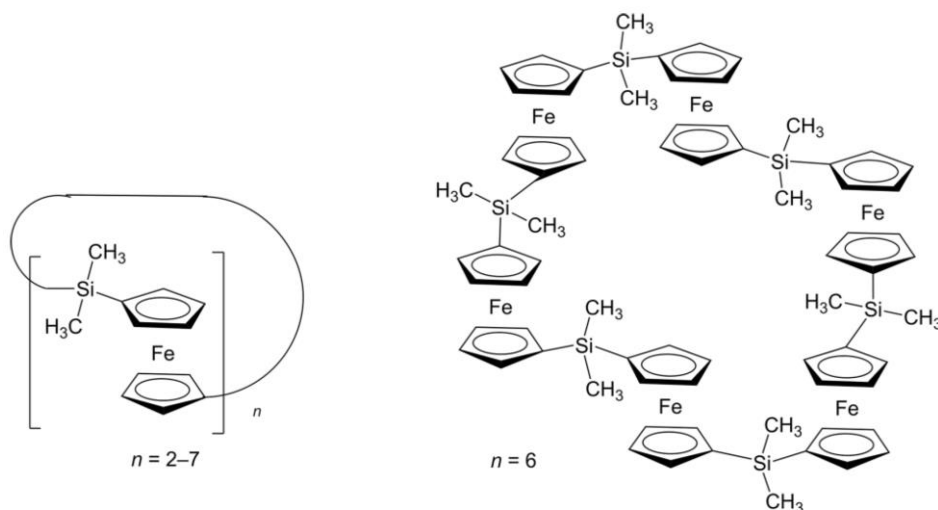
pokazuju značajan elektrostatski efekt zbog mogućnosti rotacije ferocenilne skupine čime dolazi do položaja koji ima maksimalnu udaljenost između dva metalna centra.^{29,30,31}



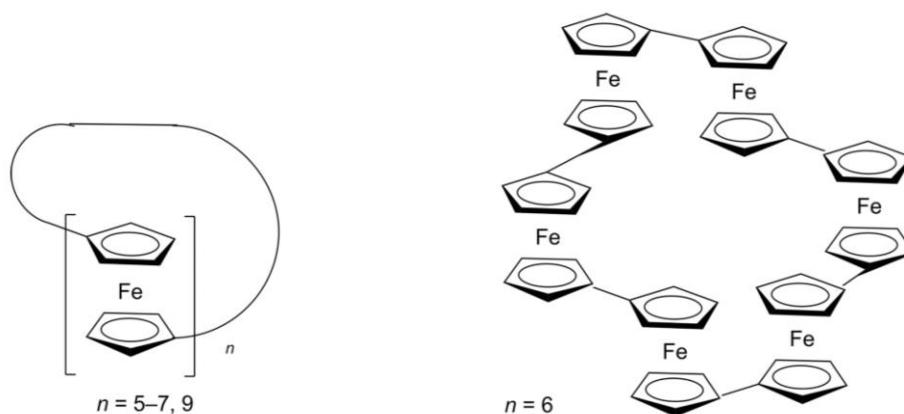
Slika 26. Usporedba cikličkog voltamograma 1,3,5-tris(feroceniletinil)benzen (lijevo) i heksakis(feroceniletinil)benzen (desno) u CH_2Cl_2 sa $[(n\text{Bu})_4\text{N}][\text{PF}_6]$ (gore) i $[(n\text{Bu})_4\text{N}][\text{BAr}^{\text{F}}_4]$ (dolje; $\text{Ar}^{\text{F}} = 3,5\text{-C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$)²⁴⁻³¹

Osim ferocenil supstituiranih benzenskih zvijezda poznati su i drugi spojevi koji sadrže više ferocenskih podjedinica, na primjer ciklički oligoferoceni. Primjeri takvih sustava su ciklički feroceni koji sadrže od dvije do sedam jedinica ferocenildimetilsilila koje je otkrila Mannerova grupa (Slika 27.)³² i ciklički oligomeri ferocenskih prstena koji sadrže pet do sedam ili devet ferocenskih podjedinica koje je otkrila Albrechtova i Longova grupa (Slika 28.).³³ Ciklički oligomeri ferocenilsilana pokazuju zasebne 1e CV valove kada se radi o oligomeru do tri jedinice ferocenildimetilsilila dok veći ciklički oligomeri pokazuju manji broj većih CV valova. Tako primjerice heksa(ferocenilsilan) pokazuju dva 3e CV vala razdvojena za 0,2 V zbog slabih elektrostatskih faktora i nedostatka značajnih intramolekulskih elektronskih faktora. Grupa koja sadrži pet do sedam ili devet ferocenskih jedinica ima izravno vezane ferocenske jedinice te su zbog toga elektronski i elektrostatski efekti značajniji. Samostalni 1e CV valovi ukazuju na miješanu valenciju kao i kod biferocena. Broj samostalnih 1e CV valova koji se mogu primijetiti raste s brojem ferocenskih podjedinica u cikličkom oligoferocenu zbog porasta

Columbove sile prilikom oksidacije ferocenskih jedinica. Zbog toga ciklički oligoferocen s pet ferocenskih podjedinica ima tri 1e CV vala, ciklički oligoferocen sa šest ferocenskih podjedinica ima četiri 1e CV vala dok ciklički oligoferocen s devet podjedinica ima šest 1e CV vala.^{32,33}



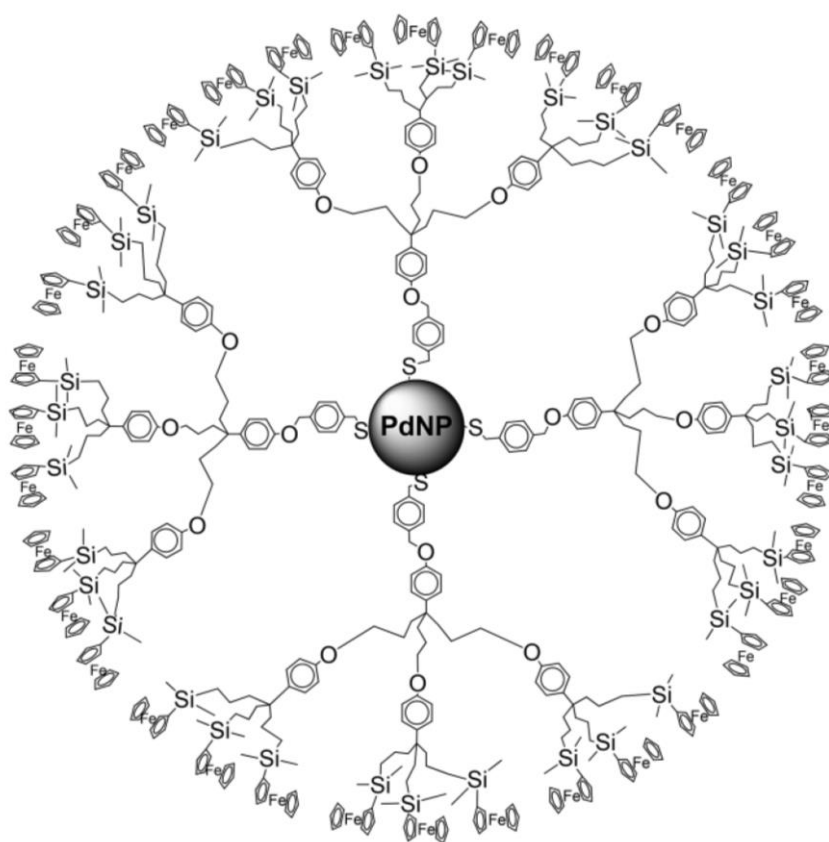
Slika 27. Mannerovi ciklički heksa(ferocenildimetilsilil) oligomer.³²



Slika 28. Longovi ciklički heksa(ferocenil) oligomeri kod kojih su feroceni direktno međusobno povezani.³³

Također su zanimljive nanočestice (NP) i njihove interakcije s dendrimerima koji sadrže ferocen. Zlatne nanočestice (AuNPs) koje sadrže tiolatne ligande koji imaju vezani ferocen ili biferocen na svojim krajevima daju molekulsku strukturu s više ekvivalentnih ferocenskih ili biferocenskih skupina. Kada su na kraju dimetilsililferoceni, interakcije između oksofilnih

silicijevih skupina i oksoaniona proizvodi perturbaciju ferocenskog redoks vala te se pojavljuje novi val koji omogućuje titraciju oksoaniona. Zbog veličine tih molekulskih kompleksa moguće je napraviti dendrimernu elektrodu koja se može isprati nakon titracije bez da se ukloni dendrimerni sloj s platinske anode te se može koristiti više puta.³⁴⁻³⁶ Sinteza dendrimera klik-kemijom (brza i selektivna reakcija malih molekulskih jedinica koje je stereospecifična i fiziološki stabilna) koji sadrže 1,2,3-triazolilferocen i 1,2,3-triazolilbiferocen dobiveni su spojevi koji se mogu koristiti za određivanja oksoaniona i kationa prijelaznih metala u isto vrijeme. Interakcije triazolne skupine dendrimera s prijelaznim kationima Cu^{I} , Cu^{II} , Pd^{II} i Au^{III} omogućeno je njihovo otkrivanje cikličkom voltametrijom.^{37,38} Feroceni dendrimeri sintetizirani klik-kemijom nulte generacije (G0), prve (G1) i druge (G2) koji sadrže redom 9, 27 i 81 triazolilferoceničnih krajeva su pokazali svojstvo stabiliziranja izrazito katalitički aktivnih nanočestica paladija (PdNP) interakcijom s triazolnim ligandima. Dendrimeri nulte generacije nisu sposobni u potpunosti stabilizirati PdNP zbog svoje veličine, dok dendrimeri kasnijih generacija zbog svoje veće razgranatosti i posljedično veće veličine su sposobni okružiti cijeli PdNP i stabilizirati ga (Slika 29.).³⁹



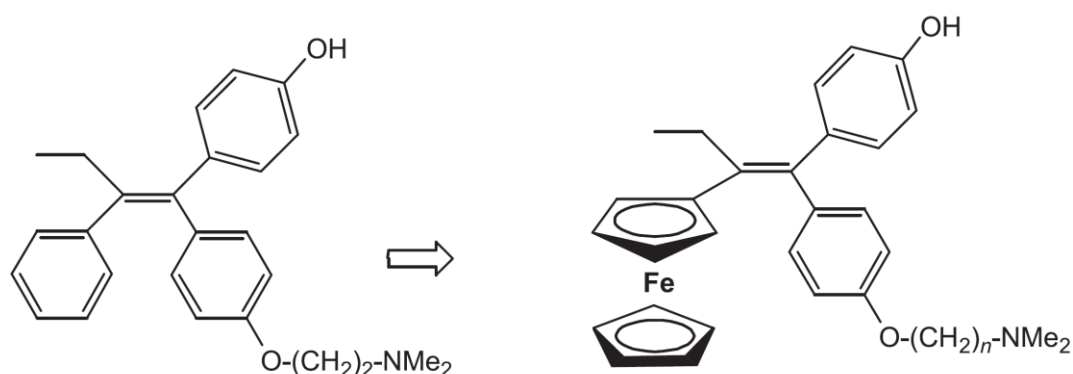
Slika 29. Nanočestica paladija (PdNP) stabilizirana feroceni dendrimerom.³⁹

3.2. Biorganometalni derivati ferocena

Područje bioorganometalnih derivata ferocena počelo se intenzivno razvijati u zadnjih par desetljeća otkrićem novih spojeva koji su stabilni u fiziološkim uvjetima i potencijalno biološki aktivni. Ti spojevi su našli široku primjenu u medicini kao antitumorski lijekovi, lijekovi protiv malarije, senzori za glukozu i biosonde.

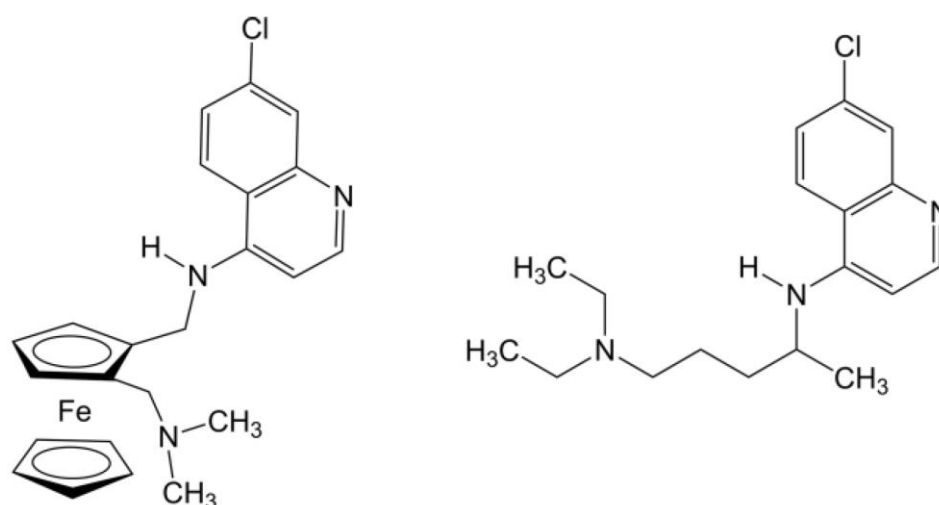
3.2.1. Antitumorski i antimalarijski derivati ferocena

Prva svojstva antitumorskog djelovanja derivata ferocena otkrivena su 1978. godine od strane Brynesove istraživačke grupe. Derivat je sadržavao amino ili amidnu skupinu koje su bile aktivne protiv limfocitne leukemije P-388. Nakon tog otkrića provedena su antitumorska istraživanja na više skupina derivata ferocena. Otkriveno je da su ferocenijeve soli učinkovite protiv Ehrlichovih ascitesnih tumora (nakupina tekućine u peritonealnoj šupljini) kao posljedica kisikovih radikala koji uzrokuju oštećenje DNA i time smrt stanice. Nekoliko godina kasnije otkriveni su polimeri koji sadrže ferocenijev kation, a topljivi su u vodi. Pokazuju citotoksičnost u organizmima, ali zbog nestabilnosti ferocenijeve skupine imaju ograničenu primjenu. Otkriveni su i konjugati ferocena s biološki aktivnim molekulama, konjugati ferocena s peptidima, ferocenilalkilnukleotidima, ferocenskim derivatima iludina M, retinoida i inhibitora topoizomerase II. Također su otkriveni ferocenilandrogeni i ferocenilantiandrogeni derivati uključujući i ferocenske derivate testosterona i dihidrotestosterona te derivat nilutamida.⁴⁰⁻⁴⁵ Hidroksiferocifen je analog antitumorskog lijeka tamoksifena (Slika 30.). Zamjena fenilne skupine s ferocenilom te produljenje alifatskog lanca uzrokuje porast lipofilnosti i time povećanje antiproliferativnog učinka spoja.⁴⁶



Slika 30. Pretvorba aktivnog metabolita tamoksifena (hidroksitamoksifen) (lijevo) u hidroksiferocifen (desno)⁴⁶

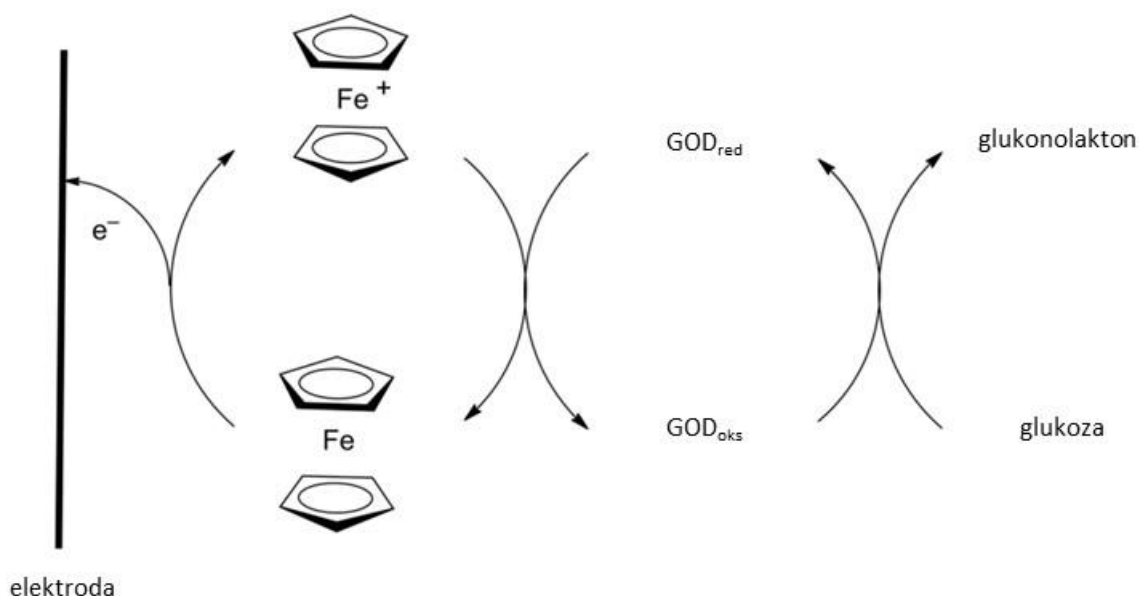
Iako su antitumorski lijekovi od iznimne važnosti u medicini te su istraživanja na njima uvijek aktivna, najkorišteniji lijek na bazi ferocena su ipak antimalarijski lijekovi. Najviše korišten lijek protiv malarije koji je na bazi ferocena je ferrokin, odnosno 7-kloro-*N*-(2-((dimetilamin)metil)ferocenil)kinolin-4-amin (Slika 31.) koji je trenutno u kliničkoj fazi ispitivanja. Ovaj spoj je napravljen dodavanjem ferocena na osnovnu strukturu klorokina (Slika 31.) koji je najčešći lijek protiv malarije. Ferocen u ferrokinu oslobađa slobodne radikale pomoću redoks aktivnosti željeza i time izbjegava problem jake rezistencije koju ima klorokin. Za ferrokin je otkriveno da također inhibira infekciju virusom hepatitisa C.^{47,48}



Slika 31. Ferrokin, lijek protiv malarije (lijevo)⁴⁷ i klorokin, često korišteni sintetski lijek protiv malarije (desno)⁴⁸

3.2.2. Ferocen kao biosenzor

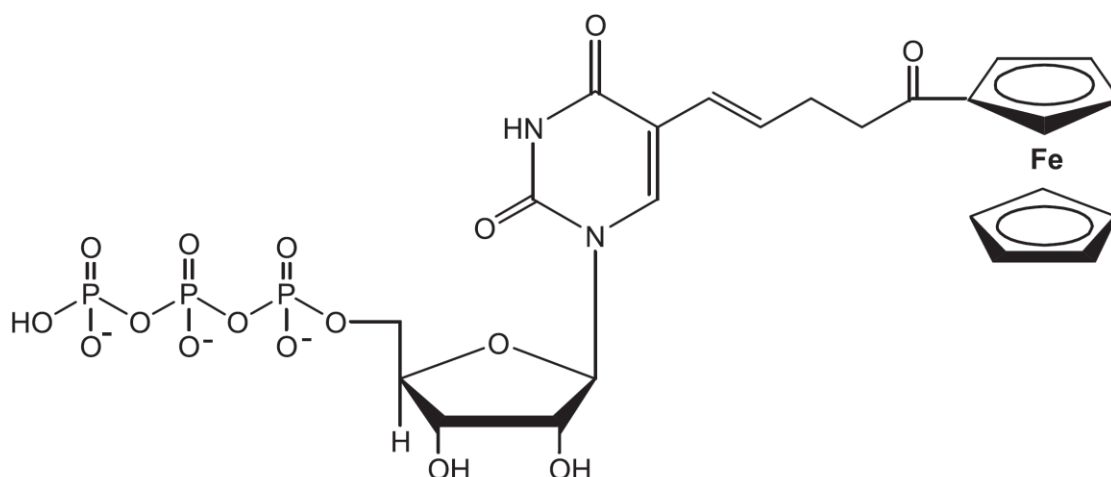
Osim primjene kao antitumorski i antimalarijski lijekovi, derivati ferocena se također primjenjuju kao senzori. Jedan od takvih primjera je ferocen/ferocenij ion oksidacijsko reduksijski par koji se primjenjuje u određivanju glukoze u krvi. To je bitno jer omogućava jednostavno mjerenje razine glukoze dijabetičara. Ferocenij na anodi oksidira reducirani oblik enzima za oksidiranje glukoze (GOD_{red}) i onda oksidirani oblik tog enzima (GOD_{oks}) oksidira glukozu u glukonolakton. Takav redoks prijenos brzo prenosi elektrone s GOD na elektrode uz pomoć željeza u ferocenu (Slika 32.). Iz struje koja prolazi kroz elektrode se izračuna koncentracija glukoze. Time je napravljen prvi uređaj za vlastito elektrokemijsko mjerenje razine glukoze u krvi za dijabetičare i godišnje se provede oko 10^{10} takvih testova.⁴⁹⁻⁵¹



Slika 32. Anodna oksidacija glukoze do glukonolaktone uz pomoć GOD i ferocena koja je korištena kao univerzalni amperometrijski senzor za jednostavno i brzo određivanje glukoze u krvi.⁵²

Osim para ferocen/ferocenijev ion koji se koristi u određivanju glukoze također se koriste i drugi senzori. Drugi biosenzori daju informacije o biološkim sustavima na temelju molekuskog prepoznavanja. Jedan od ključnih načina identificiranja molekula je uz pomoć FT-IR ili elektrokemijskog signala. Ferocen posjeduje elektroforna svojstva te se njegovi konjugati s

biomolekulama koriste kao biosonde za određivanje DNA ili kao što je prije već navedeno kao amperometrijski biosenzor za određivanje glukoze u krvi. Na slici 33. je prikazan primjer strukture bioorganometalne molekule konjugirane s ferocenom koja se koristi za određivanje nukleotida.⁴⁶

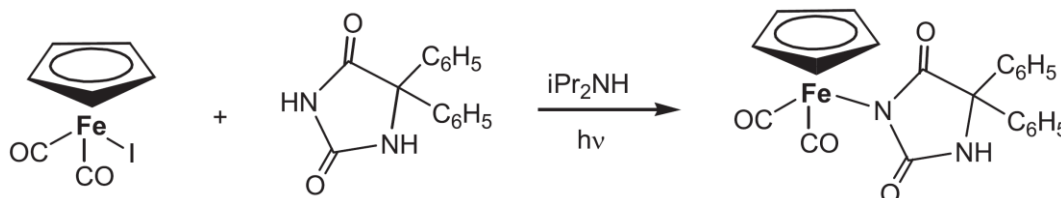


Slika 33. Derivat ferocena koji se koristi kao biosonda za određivanje nukleotida⁴⁶

Zbog napretka tehnologije danas na tržištu postoje uređaji za elektrokemijsko određivanje DNA koji koriste konjugirani ferocen. Oligo-DNA obilježena ferocenom imobilizira se na zlatnoj elektrodi. Ukoliko ciljana DNA sadrži komplementarni slijed nukleotida ona se veže na oligo-DNA koja djeluje kao biosonda i potiče prijenos elektrona s metalnog kationa ferocena na elektrodu gdje se očita anodni signal. Na taj način se mogu određivati DNA raznih bakterija.^{46,53}

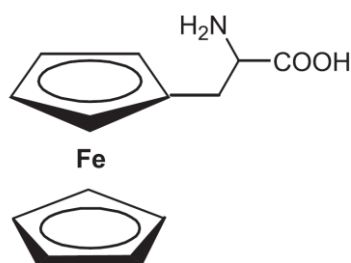
Osim korištenja bioorganometalnih spojeva za određivanje slijeda DNA, konjugati ferocena i drugi organometalni konjugati se koriste kao metaloimunotestovi. Molekule koje se koriste u tim testovima imaju veliku prednost od prethodno korištenih radioimunotestova zbog svoje netoksičnosti i mogućnosti primjene na velikom broju molekula. Detektiraju se pomoću FT-IR i elektroanalitički te je osjetljivost njihove analize pomaknuta prema pikomolnom koncentracijskom području. Prilikom metaloimunotestiranja pripravi se specifično protutijelo koje ima jednaki afinitet za antigen i antigen obilježen organometalnim spojem. Te dvije reakcije su prilikom vezanja u kompeticiji. S obzirom na to da je koncentracija kompleksa protutijela s obilježenim antigenom poznata, može se indirektno odrediti koncentracija

kompleksa protutijela i antigena. Primjer takvog obilježavanja prikazan je na slici 34. gdje se antidepresiv difenilhidantoin obilježen s $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2]^+$ pri čemu nastaje organometalni kompleks koji se može detektirati pomoću FT-IR.⁴⁶



Slika 34. Reakcija obilježavanja difenilhidantoina s $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2]^+$ pri čemu nastaje organometalni kompleks koji se može detektirati pomoću FT-IR.⁴⁶

Organometalni spojevi se također koriste u spojevima s aminokiselinama. Tako je 1957. godine malonesterskom kondenzacijom $\text{Fc-CH}_2\text{-Cl}$ uz hidrolizu i cijepane međuprodukta sintetizirana prva ferocenska aminokiselina ferocenilalanin (Slika 35.). Taj postupak je omogućen zahvaljujući aromatskoj reaktivnosti ferocena i mogućnosti transformacije njegovih supstitucijskih produkta.^{46,54}

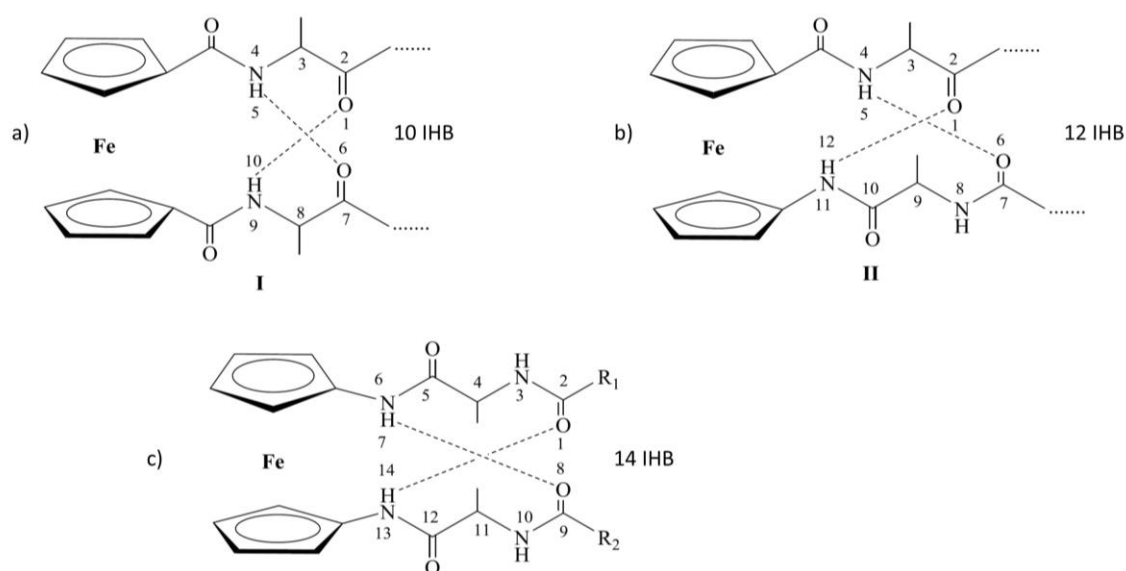


Slika 35. Prva sintetizirana aminokiselina koja sadrži ferocen, ferocenilalanin⁴⁶

3.2.3. Ferocenski peptidi i peptidomimetici

Ferocen je također našao svoju primjenu u konjugatima s peptidima zahvaljujući svojoj lipofilnosti čime je olakšan prolaz kroz staničnu membranu. Isto je stabilan u fiziološkom mediju, ima dobar oksidacijsko-redukcijski kapacitet, niske je toksičnosti i može se jednostavno modificirati. Jedan od načina sinteze peptidomimetika koji sadrže ferocen je umetanje 1,1'-disupstituiranog ferocenskog kalupa u peptidnu sekvencu. Prilikom te reakcije dolazi do uvođenja okreta. Pošto je udaljenost između ciklopentadienilnih prstenova 3,3 Å dolazi do

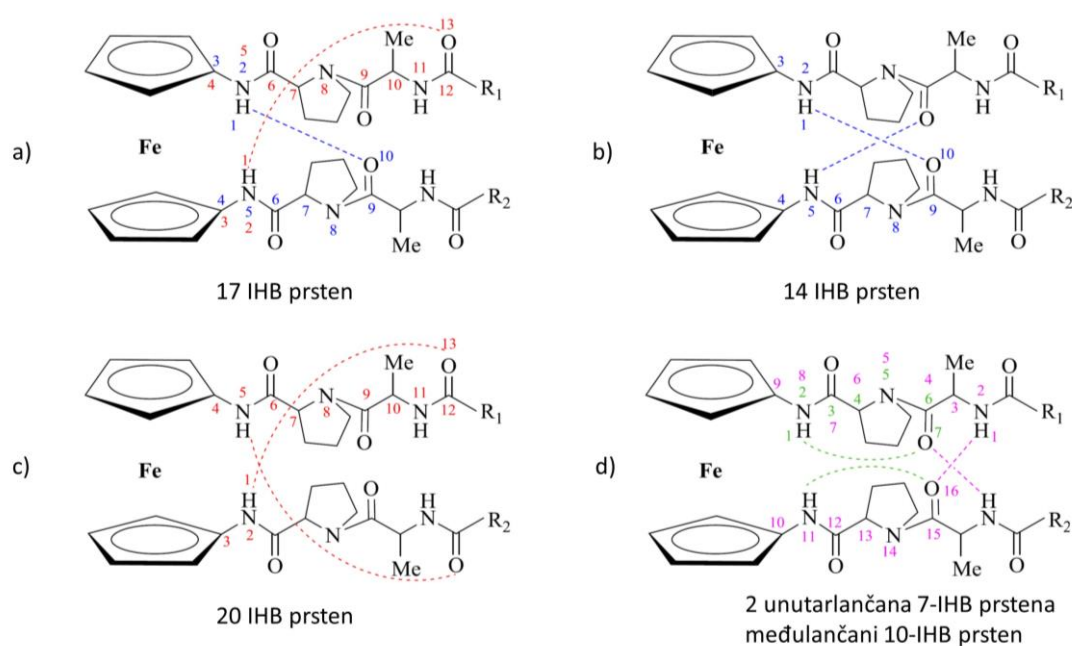
stvaranja unutarmolekulskih vodikovih veza (IHB, intramolecular hydrogen bond). Ferocen započinje okret, a vodikove veze koje zatim nastaju između aminokiselina u peptidnim lancima vezanim na ferocenski kalup tvore strukturu nalik β -nabranim pločama. Pri tome nastaju tri glavna različita strukturna motiva ferocenskih peptidomimetika koji ovise o početnom derivatu ferocena. Ferocen-1,1'-dikarboksilna kiselina daje na krajevima zaštićene peptide oblika $\text{Fn}[\text{CO}-(\text{ak})_n-\text{OMe}]_2$ (Fn =ferocenilen, ak =aminokiselina) koji imaju 10-člani IHB-prsten (Slika 36a). Peptidomimetici izvedeni iz 1'-aminoferocen-1-karboksilne kiseline daju 12-člani IHB-prsten sa strukturom peptidomimetika $\text{Ac}-(\text{ak})_n-\text{NH}-\text{Fn}-\text{CO}-(\text{ak})_m-\text{OMe}$ (Slika 36b) dok ferocen-1,1'-diamin daje 14-člani IHB prsten $\text{Fn}[\text{NH}-(\text{ak})_m-\text{Ac}]_2$ (Slika 36c) (Ac =acetil).⁵⁵



Slika 36. a) Ferocenski peptidomimetik sa dobiven iz ferocen-1,1'-dikarboksilna kiseline sa 10 IHB prstenom. b) Ferocenski peptidomimetik sa dobiven iz 1'-aminoferocen-1-karboksilne kiseline sa 12 IHB prstenom. c) Ferocenski peptidomimetik sa dobiven iz ferocen-1,1'-diamin s 14 IHB prstenom⁵⁵

Porastom broja amino skupina u početnom derivatu ferocena povećava se broj intramolekulskih vodikovih veza u peptidomimeticima. Tako se kontroliranjem kiralnosti prirodnih aminokiselina i *N*-terminalnih skupina mogu pripremiti peptidomimetici s različitim veličinama IHB-prstenova. Variranjem veličine IHB-prstena te ukupnog broja IHB u peptidomimetiku nastaju zakočene strukture te se mijenja sposobnost slobodne rotacije ciklopentadienilnih

prstenova zbog dodatne energije potrebne za nadvladavanje vodikovih veza i steričkih smetnji velikih peptidnih skupina na svakom od ferocenskih prstena. Tako su sintetizirani homokiralni peptidi sa različitim veličinama *N*-zaštitnih skupina koje imaju međulančane vodikove veze (Slika 37. a, b i c). Heterokiralni konjugati imaju unutarlančane i međulančane vodikove veze između peptidnih lanaca (Slika 37. d)). Svi ti različiti biokonjugati imaju različite stupnjeve slobodne rotacije zbog različitih vodikovih veza.⁵⁵ Na taj način se mogu koristiti kao jednostavni strukturni modeli za proučavanje utjecaja složenosti i vrste aminokiselina na nastajanje vodikovih veza, a time i na strukturiranje peptida usporedbom sa sekundarnim strukturama prirodnih peptida.



Slika 37. Motivi međulančanih i unutarlančanih vodikovih veza u homokiralnim peptidima (a, b, c) i u heterokiralnim peptidima (d)⁵⁵

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. Peter L. Pauson, *Journal of Organometallic Chemistry* **637–639** (2001) 3–6.
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Ferrocene> (datum pristupa 12. srpanj 2019.)
3. P. Atkins, T. Overton, J. Rourke, M. Weller, F. Armstrong, M. Hagerman, *Shriver & Atkins' Inorganic Chemistry*, 5th Edition, Oxford University Press, Oxford, 2010, str. 560–564.
4. D. Astruc, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2017** (2017) 6–29.
5. G. Wilkinson, *Journal of the American Chemical Society*. **76** (1954) 209–211.
6. G. Wilkinson, F.A. Cotton, J.M. Birmingham, *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **2**(2) (1956) 95–113.
7. M.-H. Desbois, D. Astruc, *New J. Chem.* **13** (1989) 595–600.
8. T. J. Katz, *Adv. Organomet. Chem.* **16** (1978) 283–317 .
9. T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 158–163.
10. R. B. King, M. B. Bisnette, *J. Organomet. Chem.* **8** (1967) 287–297.
11. J. S. Miller, J. C. Calabrese, R. L. Harlow, D. A. Dixon, J. H. Zhang, W. M. Reiff, S. Chittipeddi, M. A. Selover, A. J. Epstein, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 5496–5506.
12. A. J. Bard, L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 2nd edn., Wiley, New York, 2001.
13. S. Muratsugu, S. Kume, H. Nishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 7204–7205.
14. K. K. Joshi P. L. Pauson, A. R. Qazi, W. H. Stubbs, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1**(6) (1964) 471–475
15. A. N. Nesmeyanov, N. A. Volkenau, I. N. Bolesova, *Tetrahedron Lett.* **4** (1963) 1725–1729.
16. F. Moulines, D. Astruc, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988), 1347–1349
17. J.-L. Fillaut, J. Linares, D. Astruc, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 2460–2462
18. F. S. Arimoto, A. C. Haven Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **77**(1955) 6295.
19. M. Tanabe, G. W. M. Vandermeulen, W. Y. Chan, P. W. Cyr, L. Vanderark, D. A. Ryder, I. Manners, *Nat. Mater.* **5** (2006) 467–470.
20. R. Rulkins, A. J. Lough, I. Manners, S. R. Lovelace, C. Grant, W. E. Geiger, *J. Am. Chem. Soc.* **118**(1996) 12683–12695.
21. E. Boisselier, A. C. K. Shun, J. Ruiz, E. Cloutet, C. Belin, D. Astruc, *New J. Chem.* **33**(2009) 246–253.

22. M. L. H. Green, S. R. Marder, M. E. Thompson, J. A. Bandy, D. Bloor, P. V. Kolinsky, R. J. Jones, *Nature* **330**(1987) 6146.
23. K. N. Jayaprakash, P. C. Ray, I. Matsuoka, M. M. Bhadbhade, V. G. Puranik, P. K. Das, H. Nishihara, A. Sarkar, *Organometallics* **18**(1999) 3851–3858.
24. Y. Yu, A. D. Bond, P. W. Leonard, U. J. Lorenz, T. V. Timofeeva, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, A. A. Yakovenko, *Chem. Commun.* (2006) 2572–2574.
25. A. K. Diallo, J.-C. Daran, F. Varret, J. Ruiz, D. Astruc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 3141–3145
26. S. Nlate, J. Ruiz, J.-C. Blais, D. Astruc, *Chem. Commun.* (2000) 417–418.
27. D. E. Richardson, H. Taube, *Coord. Chem. Rev.* **60** (1984) 107–129.
28. J. B. Flanagan, A. Marcel, A. J. Bard, F. C. Anson, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 4248–4253.
29. P. Jutzi, B. Kleinebckel, *J. Organomet. Chem.* **545–546** (1997) 573–576.
30. H. Fink, N. J. Long, A. J. Martin, G. Opromolla, A. J. P. White, D. J. Williams, P. Zanello, *Organometallics* **16** (1997) 2646–2650.
31. A. K. Diallo, C. Absalon, J. Ruiz, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 629–641.
32. D. E. Herbert, J. B. Gilroy, W. Y. Chan, L. Chabanne, A. Staubitz, A. J. Lough, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 14958–14968.
33. M. S. Inkpen, S. Scheerer, M. Linseis, A. J. P. White, R. F. Winter, T. Albrecht, N. J. Long, *Nat. Chem.* (2016)
34. A. Labande, J. Ruiz, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 1782–1789.
35. M.-C. Daniel, J. Ruiz, S. Nlate, J.-C. Blais, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 2617–2628.
36. M. Yamada, H. Nishihara, *Chem. Commun.* (2002) 2578–2579.
37. R. Djeda, A. Rapakousiou, L. Liang, N. Guidolin, J. Ruiz, D. Astruc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (2010) 8152–8156
38. A. Caballero, F. Zapata, L. Gonzales, P. Molina, I. Alkorta, J. Elguero, *Chem. Commun.* **50** (2014) 4680–4682.
39. K. Diallo, C. Ornelas, L. Salmon, J. Ruiz, D. Astruc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 8644–8648
40. V. J. Fiorina, R. J. Dubois, S. Brynes, *J. Med. Chem.* **21** (1978) 393–395.
41. D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Lashi, M. Fontani, C. Nervi, G. Cavigiolo, *Inorg. Chim. Acta* **306** (2000) 42–48.
42. E. W. Neuse, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **15** (2005) 3–32.

-
43. L. Snegur, Y. S. Nekrasov, N. S. Sergeeva, Z. V. Zhilina, V. V. Gumeniuyk, Z. A. Starikova, A. A. Simenel, N. B. Morozova, I. K. Sviridova, V. N. Babin, *Appl. Organomet. Chem. Appl. Organomet.* **22**(2008) 139–147.
 44. A. A. Simenel, E. A. Morozova, L. V. Snegur, S. I. Zykova, V. V. Kachala, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, *Appl. Organomet. Chem.* **23** (2009), 219–224
 45. J. Manosroi, K. Rueanto, K. Boonpisuttinant, W. Manosroi, C. Biot, H. Akazawa, T. Akihisha, W. Issarangporn, A. Manosroi, *J. Med. Chem.* **53** (2010) 3937–3943.
 46. V. Rapić, M. Čakić Semenčić, *Kem. Ind.* **60** (2011) 61–79.
 47. C. Biot, G. Glorian, A. Maciejewski, J. S. Brocard, O. Domarle, G. Blampain, P. Millet, A. J. George, H. Abessolo, D. Dive, J. Lebibi, *J. Med. Chem.* **40** (1997) 3715–3718.
 48. T. Vausselin, N. Calland, S. Belouzard, V. Descamp, F. Douam, F. Helle, C. François, D. Lavilette, G. Duverlie, A. Wahid, L. Fénéant, L. Cosquerel, Y. Guérardel, C. Wyshoswski, C. Biot, J. Dubisson, *Hepatology* **58** (2013) 86–97.
 49. A. Heller, B. Feldman, *Chem. Rev.* **108** (2008) 2482–2505.
 50. J. Wang, *Chem. Rev.* **108** (2008) 814–825.
 51. E.-H. Yoo, S.-Y. Lee, *Sensors* **10** (2010), 4558–4576.
 52. A. E. G. Cass, G. Davies, G. D. Francis, H. A. O. Hill, W. J. Aston, J. Higgins, E. V. Plotkin, L. D. L. Scott, A. P. F. Turner, *Anal. Chem.* **56** (1984) 667–671.
 53. D. H. Farkas, Bioelectronic DNA Chips for the Clinical Laboratory, *Clin. Chem.* **47** (2001) 1871–1872.
 54. D. Freisleben, K. Polborn, C. Robl, K. Sünkel, W. Beck, Metal complexes of biologically important ligands, LXXVIII. Synthesis of palladium complexes of ferrocenyl-substituted amino acid derivatives, *Can. J. Chem.* **73** (1995) 1164–1174.
 55. M. Čakić Semenčić, L. Barišić, *Croat. Chem. Acta* **90** (2017) 537–569.